

THESIS MUNICH 1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Die Östrogenausscheidung bei Mädchen
während der Pubertät
und bei Frauen mit sekundärer Amenorrhoe

SWANTJE GEIGER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153516_0018

Aus der 1. Frauenklinik und Hebammenschule der
Universität München

Direktor: Professor Dr. W. Bickenbach

DIE OSTROGENAUSSCHIEDUNG
BEI MÄDCHEN WAHREND DER PUBERTÄT
UND BEI FRAUEN MIT SEKUNDÄRER AMENORRHOE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und vorgelegt
einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
S w a n t j e G e i g e r
aus Rosenheim

Rosenheim

1966

Referent: Prof. Dr. R. Kaiser
Korreferent: Prof. Dr. W. Bickenbach
Dekan: Prof. Dr. R. Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 25. 1. 1966

MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

GLIEDERUNG

EINLEITUNG

A. ALLGEMEINER TEIL

1. Chemische Struktur und Vorkommen der Östrogene
2. Wirkungen und Stoffwechsel der Östrogene

B. METHODISCHER TEIL

1. Biologische und chemische Bestimmungsmethoden
2. Angewandtes Verfahren nach BROWN, J.B.

C. SPEZIELLER TEIL

I. DIE ÖSTROGENAUSSCHIEDUNG BEI MÄDCHEN WÄHREND DER PUBERTÄT UND IM ERWACHSENENZYKLUS

1. Pubertät
2. Erwachsenenzyklus
3. Eigene Untersuchungen

II. DIE ÖSTROGENAUSSCHIEDUNG BEI FRAUEN MIT SEKUNDÄRER AMENORRHOE

1. Bisherige Ergebnisse
2. Eigene Untersuchungen

D. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

E. ZUSAMMENFASSUNG

F. LITERATURVERZEICHNIS

E I N L E I T U N G

Bisher haben sich nur wenige Autoren mit der Östrogenausscheidung bei Mädchen zur Zeit der Pubertät befaßt; das derzeit genaueste Verfahren von BROWN hatte für diese Thematik noch keine Anwendung gefunden.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Höhe der im Urin ausgeschiedenen Östrogenfraktionen, 17- β -Östradiol, Östron und Östriol, bei Mädchen während der Pubertät, im Vergleich zum normalen Zyklus, und den Werten bei Frauen mit sekundärer Amenorrhoe. Dabei war von besonderem Interesse, innerhalb welchem Zeitraum nach der Menarche die Verhältnisse eines Erwachsenenzyklus erreicht wurden.

A. ALLGEMEINER TEIL

1. Chemische Struktur und
Vorkommen der Östrogene

Die Geschichte der Östrogenforschung begann vor etwa 40 Jahren. ALLEN und DOISY (2), die auf eine Arbeit von PAPANICOLOU (116) aufbauten, begründeten 1923 die Östrogenforschung mit einer empfindlichen biologischen Testmethode zur Bestimmung brunsterzeugender Stoffe. Nachdem 1927 ASCHEIM und ZONDEK (5) große Mengen östrogenen Wirkstoffe im Urin schwangerer Frauen fanden, gelang 1929 unabhängig voneinander DOISY u.a. (44) und BUTENANDT (32) sowie etwas später DINGEMANSE (38) die Reindarstellung des "Follikelhormons"; die Strukturformel des dann bezeichneten Östrons wurde kurze Zeit darauf von MARRIAN (88), THAYER u.a. (119) und BUTENANDT (33) aufgeklärt. 1930 konnten die Autoren Östriol aus Schwangerenurinen isolieren und ein Jahr später die Strukturformel ermitteln (34). SCHWENK und HILDEBRAND haben 1933 durch Hydrierung der Ketogruppe des Östrons die 2 Isomeren α - und β -Östradiol dargestellt. BUTENANDT (35) trennte sie durch fraktionierte Kristallisation. DOISY u.a. (45) isolierten das α -Östradiol und WINTERSTEINER (129) konnte die α - und β -Isomeren voneinander trennen.

Die Östrogene sind Derivate des Sterans, des Cyclopentanoperhydrophenantrens mit der Summenformel $C_{17}H_{28}$. Ihre Grundsubstanz ist das Östran, das an C_{13} eine CH_3 -Gruppe

trägt. Die Östrogene werden auch als phenolische Steroide bezeichnet, da sie einen aromatischen Ring mit einer schwach sauer reagierenden, phenolischen OH-Gruppe an CH_3 besitzen. Sie unterscheiden sich durch die Substitution an C_{17} . Die beiden Isomeren des Östradiols, das α - und β -Östradiol, die sich durch die Stellung der OH-Gruppe unterscheiden, haben verschiedene Schmelzpunkte und verschiedene spezifische Drehung. Vom Gesichtspunkt der Wirkung ist die Stellung dieser OH-Gruppe von besonderer Bedeutung (118).

Neben diesen wichtigen "klassischen" Östrogenen sind beim Menschen bisher 15 weitere bekannt.

Östrogene lösen sich in Öl, Alkohol, Äther, Aceton und anderen Fettlösungsmitteln, sowie im alkalischen, wäßrigen Milieu (80).

Östrogene sind sowohl im weiblichen als auch im männlichen Organismus zu finden. Die bedeutendste Bildungsstätte des menschlichen Körpers ist das Ovarium, wobei hauptsächlich die Thecazellen, aber auch die Granulosa- und die interstitiellen Zellen des Follikels und die Thecaluteinzellen des Corpus-luteum als Östrogenbildner angenommen werden (128, 130).

Östrogene werden auch von den Testes, von den Nebennierenrinden und vom Syncytium der Chorionzotten der Placenta sezerniert (39, 40, 96).

Die aus dem Hypophysenvorderlappen stammenden Gonadotropine stimulieren die Ovarien zur Produktion von Ovarialhormonen, die auf das Sexualzentrum im Zwischenhirn einwirken. Von diesem Zentrum gehen humorale Impulse auf den Hypophysenvorderlappen aus, die umso stärker sind, je hö-

her der Gehalt des Blutes an Ovarialhormonen ist. Diesen Regelkreis zu kennen ist wichtig für die Therapie von funktionellen Zyklusstörungen.

2. Wirkung und Stoffwechsel der Östrogene

Unter der Wirkung der Östrogene kommt es von der frühesten Kindheit bis zum Ende der Pubertät zu Wachstum und Entwicklung primärer und sekundärer Geschlechtsmerkmale mit Wachstum des Uterus (mit beginnender Schichtung in Basal- und Funktionsschicht am Endometrium), der Scheide (mit Schichtung der Vaginalschleimhaut), der Tuben (mit Ausbildung der Muskulatur und der Schleimhaut), der äußeren Genitalien und der Entwicklung der Mammae und der Schambehaarung.

Die Östrogene beeinflussen das Längenwachstum, in großen Dosen bewirken sie den Schluß der Epiphysenfugen.

Während der Zeit der Geschlechtsreife veranlassen sie zyklische Veränderungen: Am Endometrium führen die Östrogene bis zum Follikelsprung eine volle Proliferation herbei. Während des gleichzeitigen Einwirkens von Östrogenen und Progesteron nach der Ovulation findet die sekretorische Umwandlung der Drüsenepithelien statt (74). Die drei Östrogene zeigen unterschiedliche Angriffspunkte: Östradiol und Östron entfalten ihre Wirkung hauptsächlich am Corpus uteri, während Östriol vorwiegend auf Cervix, Vagina und Vulva wirken soll (105). Weiterhin haben die Östrogene einen direkten Einfluß auf das Follikelwachstum und die Corpus-

luteum-Bildung.

Verschiedentlich wird ein Einfluß der Östrogene auf die Basaltemperatur im Sinne eines hypothermischen Effekts beschrieben. Den hyperthermischen Effekt des Progesterons sollen sie aber steigern (47, 71).

Durch ihre Wirkung auf innersekretorische Organe beeinflussen sie indirekt Stoffwechsel- und Kreislauforgane in geringem Maße. Ihre Wirkung auf die Psyche der Frau ist bis heute wenig untersucht worden.

Bezüglich der Wirksamkeit übertrifft Östradiol sowohl Östron als auch Östriol, und da die beiden letzteren nachweisbar Abbauprodukte des Stoffwechsels von Östradiol sind, muß das Östradiol als das eigentliche östrogene Hormon betrachtet werden. Östron ist etwa 2 - 10 mal und Östriol etwa 40 - 100 mal schwächer als 17- β -Östradiol im Vaginalverhornungstest (118).

Die Aktivität der Östrogene wird in internationalen Einheiten (IE) angegeben. 1 IE = 0,1 μ g des Östronstandardpräparates.

Die biologische Einheit wird in Mäuseeinheiten (ME) und Ratteneinheiten (RE) ausgedrückt. Es entsprechen in ihrer Wirkung:

1 mg Östradiol	=	750 000 ME
1 mg Östron	=	8 000 ME
1 mg Östriol	=	750 ME.

Die relative Wirkungsstärke von Östriol : Östron :

Östradiol beträgt demnach annähernd 1 : 10 : 100 (57).

Die Biogenese der Östrogene im Organismus aus Cholesterin und Acetat über verschiedene Zwischenstufen kann als gesichert angesehen werden (126, 127). Die Umwandlung von Androgenen, Progesteron, Corticoiden und anderen Verbindungen in Östrogene soll nur einen geringen Prozentsatz ausmachen (5). Über die vermutliche Reaktionsfolge der Östrogenentstehung berichtet DORFMAN (49). Die Biosynthese wird von den entsprechenden tropen Hormonen des Hypophysenvorderlappens gesteuert.

Über die Stoffwechselvorgänge der Östrogene gaben in den letzten Jahrzehnten die Durchströmungs- und Inkubationsversuche mit menschlichem Gewebe, wie Leber, Niere, Nebenniere, Mamma, Endometrium, Placenta, Myometrium und Ileum, wertvolle Aufschlüsse. Nützlich war dabei die Verwendung von markierten Steroiden. Der Gehalt der Gewebe an Enzymen ist für die Stoffwechselvorgänge von besonderer Bedeutung (37, 86, 101).

Die primär im Organismus gebildeten östrogenen Hormone stellen nach Ansicht verschiedener Autoren die leicht ineinander übergehenden Verbindungen 17- β -Östradiol und Östron dar (63, 109). Die Reduktion von 17- β -Östradiol zu Östron scheint leichter vor sich zu gehen als die umgekehrte Reaktion (52). Östriol soll eher ein definitives Endprodukt sein, wenn auch nicht der ganzen Menge nach (24, 71, 117):



MARRIAN (89) veröffentlichte eine schematische Darstellung von der gegenwärtigen Auffassung des Östrogenstoffwechsels.

Das Blut, das die Östrogene als Osteoproteine in der β -Lipoidfraktion enthält, soll vorwiegend dem Transport die-

nen (84). Der Östrogengehalt des Blutes nimmt von der Bildungsstätte zur Peripherie des Kreislaufs ab. Die Östrogene gehen sehr rasch in die Gewebe über. Eine Speicherung in den Erfolgsorganen ist wahrscheinlich nicht möglich; diese reagieren nur besonders empfindlich.

Die Leber, der die Östrogene durch den Blutkreislauf und die enterohepatische Zirkulation immer wieder zugeführt werden, enthält diese in höherer Konzentration (zit. n. DICZFALUSY, 42). Hier erfolgt mit großer Wahrscheinlichkeit, wie auch im Magen-Darmkanal und wohl auch in anderen Organen die Konjugation der Östrogene. Inwieweit dadurch eine Inaktivierung auftritt, ist bis heute nicht festgestellt worden.

Durch die Konjugation an Glucuron- und Schwefelsäure ist die Voraussetzung für die Ausscheidung durch die Nieren gegeben, da jetzt wasserlösliche Ester vorliegen. Durch die Hydrolyse mit Enzymen zeigte sich, daß Östron vorwiegend an Schwefelsäure gekoppelt auftritt, Östriol hauptsächlich als Glucuronoid und Östradiol in beiden Formen vorkommt. In der Leber erfolgt neben der Konjugierung eine Hydroxylierung, vielleicht auch eine Proteinbindung und eine Aufspaltung in Ring A und B und eine Aktivierung östrogen weniger wirksamer und unwirksamer Stoffe (zit. n. DICZFAKUSY, 42).

Die Ausscheidung der Östrogene erfolgt hauptsächlich über die Nieren mit dem Harn und über die Galle und den Darminhalt mit dem Stuhl; außerdem durch Kolostrum und Speichel.

Die Hauptmenge der im Körper gebildeten Östrogene wird durch den Harn ausgeschieden; nur 16 % davon lassen sich in Form von 17- β -Östradiol, Östron und Östriol erfassen (41).

B. M E T H O D I S C H E R T E I L

1. B i o l o g i s c h e u n d c h e m i s c h e
B e s t i m m u n g s m e t h o d e n

Die b i o l o g i s c h e n Verfahren haben trotz zahlreicher Unsicherheitsfaktoren auch heute noch Bedeutung, vor allem wegen ihrer guten Empfindlichkeit.

ALLEN und DOISY (2) gaben die Grundlage für den vaginalen Verhornungstest, wobei es bei weiblichen Nagetieren zu einer typischen östrischen Verhornung des Vaginalepithels kommt. Durch Modifikation des Testes ließ sich die Empfindlichkeit erhöhen (50, 87, 102).

Neben der subcutanen Verabfolgung der Östrogene ist auch eine vaginale Applikation möglich (90, 92, 110). Daneben gibt es den Uteruswachstumstest (30, 47, 81) und den seltener verwendeten Vaginalöffnungstest (53, 83).

Der Vorteil c h e m i s c h e r Bestimmungsmethoden besteht darin, daß man die Hormone unabhängig von ihrer verschiedenen Aktivität quantitativ erfassen kann. Bei fast allen chemischen Methoden findet man die gleiche Arbeitsvorschrift: Hydrolyse, Extraktion der Hormonfraktion, Reinigung des Extraktes, Fraktionierung und die auf verschiedenen Wegen erfolgende Messung.

Das fluorimetrische Verfahren (7, 10, 18, 58, 66, 112 u.a.) ist wegen seiner hohen Empfindlichkeit bei Bestimmungen im biologischen Milieu mit geringer Östrogenkonzentration günstig.

Bei der colorimetrischen Messung hat die KOBER-Reaktion (77)

Bedeutung erlangt. 1955 veröffentlichte BROWN (20) seine Methode zur fraktionierten Bestimmung der drei klassischen Östrogene. - Annähernde Übereinstimmung damit zeigt BAULD (10) mit seinem Verfahren. 1957 wurden von BROWN-BULBROOK und GREENWOOD (23) und 1960 von BROWN und BLAIR (29) eine Modifikation der von BROWN 1955 entwickelten Methode angegeben; dabei wird der störende Effekt von Östrogenmetaboliten einerseits und der Einfluß weiterer störender Substanzen andererseits eliminiert. Weitere klinisch brauchbare Methoden wurden von JAYLE (69), FURUHJELM und WALLER (55) und ITTRICH (65) ausgearbeitet.

Neben chemischen und biologischen Bestimmungsmethoden sind biochemische und physikalische Verfahren bekannt, die jedoch nur zum Teil Anwendung finden.

2. A n g e w a n d t e s V e r f a h r e n n a c h B R O W N, J. B.

Die eigenen Versuche wurden nach dem seit sieben Jahren im Hormonlabor der I. Universitätsfrauenklinik München eingeführten Verfahren nach BROWN durchgeführt. Die Methode gestattet eine genaue Erfassung von 17- β -Östradiol, Östron und Östriol bis zu einer unteren Grenze von je 1 - 2 μ /24 Stundenurin.

Die Methode ist äußerst verlässlich; sie wurde vielfach überprüft durch den Vergleich mit biologischen Versuchsergebnissen (29, 31) und durch Parallelversuche mit anderen chemischen Methoden (55, 110). Die Methode erfüllt

sowohl alle Zuverlässigkeitskriterien als auch die Forderung nach praktischer Durchführbarkeit in hohem Maße.

Prinzip der Arbeitsvorschrift

Die Hydrolyse zur Aufspaltung wasserlöslicher Östrogenkonjugate erfolgt mit konz. HCl. Einen ätherischen Extrakt des Hydrolysats schüttelt man mit Na_2CO_3 -Lösung, um saure Verbindungen zu entfernen, und anschließend mit verdünntem Alkali, um die Luftoxydation unbekannter Verunreinigungen zu farbigen Stoffen zu bewirken. Die Pigmente bleiben in der wäßrigen Phase, wenn man das pH des Alkali-Extrakts auf $\text{pH} = 10,5$ bringt und die zum Teil extrahierten Östrogene mit Äther ausschüttelt.

Der nach der Destillation verbleibende Rückstand wird in Benzol und Petroläther (in gleichen Mengen) verteilt. Durch die Methylierung mit Dimethylsulfat in Boratpuffer ($\text{pH} = 10-11,5$) erfolgt eine Stabilisierung des Moleküls gegen Oxydation und eine Veränderung der Löslichkeitseigenschaften zwecks Abtrennung von Stoffen mit sonst gleicher Löslichkeit. Man hat nun zwei Extrakte: den H_2O -Extrakt, der die Östriol-Fraktion enthält und den NaOH-Extrakt mit der Östron/Östradiol-Fraktion. Störende Farbstoffe werden durch Oxydation mit H_2O_2 und durch Extraktion mit Benzol und Petroläther entfernt, wobei man Benzol zur Östriolfraktion und den Petroläther zur Östron/Östradiol-Fraktion gibt. Die nun folgende Chromatographie auf der Aluminiumsäule führt zu einer Entfernung weiterer Urochrome und zu einer Trennung in die drei Östrogenfraktionen. Das Aluminiumoxyd mit einer Aktivitätsstufe von II-III wird durch Zugabe von 9 - 10 % H_2O entsprechend inaktiviert.

Die nach einer verbesserten KOBER-Farbreaktion gefärbten Fraktionen werden spektrophotometrisch am BECKMAN'schen Apparat in drei verschiedenen Wellenlängen gemessen. Noch verbliebene Verunreinigungen können durch Berechnung mit der ALLEN'schen Korrekturformel (1) ausgeschaltet werden.

Die gefundene Östrogenmenge wird auf einer besonderen Eichkurve abgelesen und auf die 24-Stundenmenge des Urins umgerechnet.

Voraussetzung für die Erhaltung brauchbarer Versuchsergebnisse war die exakte Einhaltung der Bedingungen nach dem Originaltext. Weiterhin mußte darauf geachtet werden, daß der 24-Stundenurin genau gesammelt wurde. Zur Zeit der Bestimmungen durften keine Medikamente verabreicht werden, da sonst Verfärbungen aufgetreten wären. Die Urine wurden bis zur Verarbeitung einige Tage bei 4° C im Kühlschrank aufbewahrt.

Bis zu drei Bestimmungen können in zwei Tagen bei guter Zeiteinteilung durchgeführt werden.

W i e d e r g e w i n n u n g s v e r s u c h e

Einem hormonarmen Urin, dessen Östrogengehalt durch Doppelbestimmungen nach dem BROWN'schen Verfahren ermittelt worden war, wurde von jeder Fraktion 10 μ Reinhormonlösung zugesetzt und in der angegebenen Weise bestimmt. Die durchschnittliche Verlustquote betrug bei 10 Bestimmungen für Östradiol 23 %, für Östron 10 % und für Östriol 22 %; sie wurde zu allen Versuchsergebnissen hinzugefügt.

C. S P E Z I E L L E R T E I L

I. DIE ÖSTROGENAUSSCHIEDUNG BEI MÄDCHEN WÄHREND
DER PUBERTÄT UND IM ERWACHSENENZYKLUS

1. P u b e r t ä t

Das durchschnittliche Menarchealter ist in unseren Breiten das 12. und 14. Lebensjahr und ist damit gegenüber früheren Jahrzehnten "acceleriert" (51, 77, 85, 98, 99, 114, 115). Es gibt rassische, konstitutionelle, klimatische und jahreszeitliche Einflüsse auf das Menarchealter (92), auch die sozialen Verhältnisse und die Ernährung sollen eine Rolle spielen (79).

Bereits vor der Menarche, etwa ab dem 10. Lebensjahr, nimmt die Gonadotropinproduktion des Hypophysenvorderlappen-Zwischenhirn-Systems zu. Die Stimulierung der Ovarialfunktion äußert sich in der Entwicklung der primären und sekundären Geschlechtsorgane, jedoch wird vorerst noch keine ausreichende Proliferation des Endometriums erzielt. Erst nach 2 bis 3 Jahren wird ein Schwellenwert überschritten, der eine Blutung ermöglicht (80, 97).

Die ersten Zyklen nach der Menarche sind meist anovulatorisch, d.h. den Blutungen gehen keine Ovulationen voran oder oft folgt den Ovulationen die Entwicklung minderwertiger Corpora-lutea (43, 56, 92, 120, 122, 125).

a) E r g e b n i s s e b i o l o g i s c h e r
B e s t i m m u n g e n

FRANK (54) fand bei einem 12 1/2-jährigen Mädchen 2 1/2

Jahre vor der Menarche einen unterschwelligen Zyklus mit der halben Follikelhormonausscheidung einer normal menstruierenden Frau. - ZONDEK und EULER (132) gaben für ein 9-jähriges Mädchen 4 ME, für ein 11-jähriges Mädchen 6 ME Follikulin pro Tag an. - Bei fünf Mädchen im Alter von 6 bis 16 Jahren wechselte nach DORFMAN u.a. (48) die Östrogenaktivität zwischen 5 und 95 IE im 24-Stundenurin. - OESTING und WEBSTER (100) erhielten bei 9 Mädchen zwischen 10 und 14 Jahren Werte von 10 bis 80 IE pro Tag.

Die umfangreichste Arbeit lieferte NATHANSON et al. (97). Er untersuchte die Östrogenausscheidung von 59 Mädchen im Alter von 3 bis 15 Jahren. Während die Hormonproduktion bis zum 8. Lebensjahr mit 10 bis 20 IU an der Grenze des Nachweisbaren lag, steigerte sie sich zwischen dem 10. und 15. Lebensjahr kontinuierlich auf die 10- bis 20-fache Menge. 1 bis 2 Jahre vor der Menarche, etwa im 12. Lebensjahr, zeigte die Östrogenausscheidung bereits zyklischen Charakter; sie lag bei 80 bis 250 IU.

Die von HARLOW u.a. (61) gefundenen Werte bewegten sich bei 7 Mädchen (4 bis 13 Jahre) zwischen 0,9 und 3,5 μ Östron-Östradiol pro 24 Stunden.

b) E r g e b n i s s e c h e m i s c h e r B e s t i m m u n g e n

Bei Kindern zwischen 8 und 14 Jahren ermittelten JAYLE und CREPY (68) eine durchschnittliche Phenolsteroidausscheidung von 30 μ in 24 Stunden, gegenüber 70 μ bei geschlechtsreifen Frauen. "Interessanterweise scheinen die mit neuen Methoden gewonnenen vorläufigen Ergebnisse dieser Autoren mit der von NATHANSON et al. angegebenen Ausschei-

dungskurve nicht gut übereinzustimmen. Es wurden nach der Menarche niedrige Ausscheidungswerte von Östron, Östradiol und Östriol gefunden, die sich manchmal erst nach Jahren in den Normalbereich mit cyclischen Variationen einspielen sollen." (Zit. n. DICZFALUSY, 70).

Die vorerst einzigen Ergebnisse, bei welchen die BROWN'sche Methode Verwendung fand, liegen von PERSSON (105) vor. Er teilte für 12 Mädchen im Alter von 9 bis 11 Jahren folgende Werte mit:

Östradiol $0,5 \pm 0,2 \gamma$ /24 Stunden, Östron $0,9 \pm 0,2 \gamma$ /24 Stunden und Östriol $1,0 \pm 0,4 \gamma$ /24 Stunden.

2. E r w a c h s e n e n z y k l u s

a) E r g e b n i s s e b i o l o g i s c h e r B e s t i m m u n g e n

Bei Untersuchungen mit biologischen Verfahren ergab sich, daß im Urin geschlechtsreifer Frauen mit Werten meist über 100 ME/24 Stunden (4, 103 u.a.) und ähnlichen Werten in RE/24 Stunden (60, 82, 113 u.a.) zu rechnen ist.

b) E r g e b n i s s e c h e m i s c h e r B e s t i m m u n g e n

Die Anwendung fluorimetrischer und colorimetrischer Bestimmungen brachte folgende Ergebnisse über die Östrogenausscheidung pro 24-Stundenurin von geschlechtsreifen Frauen:

Östradiol/Östron-Werte zwischen 5 und 90γ (71); Östronwerte zwischen 7 und 17γ (64) bzw. 5 und 45γ (94); Östron/Östriol-

Werte zwischen 0 und 50 μ g (62); Östriolwerte zwischen 20 und 97 μ g (8, 9, 14, 15, 24, 71).

An Gesamtöstrogenen ließen sich im 24-Stundenurin von TOMPSETT (121) Werte zwischen 10 und 36 μ g, von JAYLE (16) Werte zwischen 30 und 180 μ g und von KELLER (76) Werte zwischen 50 und 400 μ g nachweisen.

Mit der Methode von BROWN wurden bereits zahlreiche Untersuchungen über die Östrogenausscheidung im normalen Zyklus vorgenommen. Nach den von BROWN (20, 22, 24, 110) und PUZIK (107) veröffentlichten Ergebnissen betrug bei 25 normalen Zyklen die durchschnittliche Ausscheidung in 24 Stunden:

$4 \pm 1 \mu$ g Östradiol, $10 \pm 2 \mu$ g Östron, $15 \pm 3 \mu$ g Östriol und damit $29 \pm 6 \mu$ g Gesamtöstrogene.

KAISER (72, 73) und BREUER u.a. (19) fanden mit derselben Methode 28,1 μ g und 32,4 μ g Gesamtöstrogene pro 24-Stundenurin mit ähnlichen Werten der einzelnen Fraktionen.

Die ausgeschiedenen Östrogenmengen sind während der ersten Zykluswoche gering (ca. 12 μ g/24 Stunden) und erreichen ungefähr in der Mitte des Zyklus stufenweise ein Ausscheidungsmaximum (ca. 50 μ g/24 Stunden). Diese Spitze erscheint 1 - 2 Tage vor dem Anstieg der Basaltemperatur und wird mit der Ovulation in Beziehung gesetzt. Die Ausscheidung nimmt danach wieder etwas ab und bildet gewöhnlich während der Corpus-luteum-Phase einen zweiten kleinen Gipfel. Unmittelbar vor der Menstruation fallen die Werte rasch ab.

3. E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n

Östradiol, Östron und Östriol wurden im 24-Stundenurin von 19 Mädchen im Alter von 10 bis 18 Jahren nach dem BROWN'schen Verfahren bestimmt. Als Vergleichswert diente der Zyklus eines 24-jährigen Mädchens. Bei jedem Mädchen wurden 4 bis 6 24-Stundenurine verarbeitet. Außerdem erfolgte eine Aufzeichnung der täglichen Basaltemperaturen.

Die Probandinnen waren zum großen Teil organisch gesunde Mädchen der orthopädischen Klinik. Bei einigen hatten sich infolge der Umwelteinflüsse während des Klinikaufenthalts größere Intervalle zwischen den einzelnen Zyklusperioden eingestellt.

a) M ä d c h e n v o r d e r M e n a r c h e

F a l l I:

M.K., 10 Jahre alt (Unterschenkelfraktur).

Es wurden 4 Untersuchungen in 3- bis 7-tägigen Abständen vorgenommen. Die einzelnen Östrogenwerte zeigten nur eine geringe Schwankung. Die Östradiolwerte ergaben in etwa die doppelte Menge der Östron- und Östriolwerte. Die errechneten Gesamtöstrogene lagen zwischen 3 und 9 μ /24 Stunden. (Sh. Tab. I und Abb. I)

F a l l II:

H.D., 12 Jahre alt (Skoliose).

Die 4 Untersuchungen in Abständen von 2 bis 4 Tagen zeigten keine großen Unterschiede der Östrogenausscheidung. Die einzelnen Fraktionen schwankten nur um wenige μ . Ein Östronwert konnte wegen Verfärbung nicht verwendet werden. Die

Gesamtöstrogenwerte betrugen 3 bis 6 γ /24 Stunden.

(Sh. Tab. II und Abb. II)

F a l l III:

M.H., 12 Jahre alt.

Die in Abständen von 3 bis 10 Tagen vorgenommenen Östrogenbestimmungen zeigten einmal einen hohen Östradiolwert von 10 γ gegenüber 1 γ bei den folgenden Bestimmungen. Die Östron- und Östriolwerte differierten nur wenig in ihrer Ausscheidungs menge. Es waren Gesamtöstrogenmengen mit 16 γ bei der ersten und zweimal 7 γ bzw. 3 γ /24 Stunden bei den folgenden Untersuchungen nachzuweisen.

(Sh. Tab. III und Abb. III)

F a l l IV:

H.S., 12 Jahre alt, (Skoliose).

Die in Abständen von 3 bis 7 Tagen durchgeführten Bestimmungen zeigten konstante Östradiol- und Östriolwerte (zwischen 1 und 4 γ); die Östronwerte schwankten zwischen 1 und 12 γ /24 Stunden. Die Ausscheidung der Gesamtöstrogene in 24 Stunden lag einmal bei 17 γ und dreimal zwischen 6 und 7 γ .

(Sh. Tab. IV und Abb. IV)

F a l l V:

M.W., 13 Jahre alt.

Die Östrogenausscheidung wurde bei diesem Mädchen viermal geprüft, dabei ergaben sich für die einzelnen Fraktionen nur geringfügige Abweichungen. Die Gesamtöstrogene betrugen zweimal 5 γ und je einmal 11 γ und 15 γ pro 24-Stundenurin; sie lagen damit zweimal um das Zwei- bis Dreifache höher als bei den vorangehenden Bestimmungen.

(Sh. Tab. V und Abb. V)

F a l l VI:

B.K., 13 Jahre alt.

Der 24-Stundenurin wurde jeden 2. Tag gesammelt. Unterschiede der Ausscheidung der einzelnen Fraktionen lagen zwischen 4 bis 5 μ / 24 Stunden. Auch die Gesamtöstrogene waren mit Werten von 11, 6 und zweimal 13 μ / 24 Stunden weitgehend einheitlich in ihrer Ausscheidungshöhe.

(Sh. Tab. VI und Abb. VI)

b) M ä d c h e n n a c h d e r M e n a r c h e

F a l l VII:

C.M., 13 Jahre alt, Menarche vor 48 Tagen/3 Tage.

Die Basaltemperaturkurve zeigte einen eindeutig monophasischen Verlauf; die Temperaturen wurden vom 18. bis 48. Tag gemessen.

Die 4 durchgeführten Bestimmungen erfolgten am 22., 26., 35. und 40. Tag. Die ersten 3 Untersuchungen waren in ihren Ausscheidungsmengen für Gesamtöstrogene mit 7, 6 und 8 μ in 24 Stunden einheitlich. Am 40. Tag konnten dagegen 20 μ Gesamtöstrogene aus dem 24-Stundenurin isoliert werden; alle drei Fraktionen zeigten an diesem Tag das Maximum ihrer Ausscheidung. Die Östronmengen waren am höchsten, die Östradiolmengen meist am niedrigsten.

(Sh. Tab. VII und Abb. VII)

F a l l VIII:

A.E., 12 1/2 Jahre alt, Menarche vor 4 Monaten, Zyklus alle 2 bis 5 Wochen/5 Tage, Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmungen 15 und 32 Tage (Skoliose).

Die Basaltemperaturkurve verlief monophasisch. In der er-

sten Zyklushälfte lagen die gemessenen Temperaturen allerdings etwas höher als in der zweiten Hälfte.

Bei dem 15-tägigen Zyklus wurden die Östrogenbestimmungen am 13. und 15. Tag und bei dem 32-tägigen Zyklus am 5. und 14. Tag durchgeführt. Die einzelnen aus dem 24-Stundenurin isolierten Östrogene differierten in ihren Werten nur wenig. Die niedrigsten Ergebnisse wurden bei Östradiol erzielt, die höchsten bei Östriol. Gesamtöstrogene ließen sich zwischen 4 und 8 μ /24 Stundenurin errechnen, wobei der niedrigste Wert am 14. Tag des zweiten Zyklus zu erkennen war.

(Sh. Tab. VIII und Abb. VIII)

F a l l IX:

B.K., 15 Jahre alt, Menarche vor 9 Monaten, Zyklus alle 3 bis 5 Wochen/3 Tage, Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmungen 63 Tage (Skoliose).

Die Basaltemperaturkurve verlief vom 11. bis 40. Tag monophasisch.

Die Östrogenausscheidungen wurden am 12., 16., 18. und 33. Tag bestimmt. Die einzelnen Fraktionen waren sich ähnlich in ihrer Ausscheidungshöhe pro 24 Stunden. Die Gesamtöstrogene betrugen bei geringen Schwankungen am 12. Tag 7 μ , am 16. und 18. Tag je 10 μ und am 33. Tag 9 μ pro 24 Stunden. (Sh. Tab. IX und Abb. IX)

F a l l X:

K.S., 13 Jahre alt, Menarche vor 11 Monaten, Zyklus alle 3 bis 5 Wochen/5 Tage, Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmungen 26 Tage (Skoliose).

Die Basaltemperatur, die während des gesamten Zyklus aufgezeichnet wurde, zeigte eine monophasische Kurve; in der er-

sten Hälfte des Zyklus lagen die Temperaturen etwas höher als in der zweiten Hälfte. (Zwischen dem 15. und 19. Tag konnten die Basaltemperaturen nicht bestimmt werden.)

Die Östrogenbestimmungen erfolgten am 8., 12., 19. und 23. Tag. Ein zyklischer Charakter der Ausscheidung konnte nicht beobachtet werden: die Gesamtöstrogenmengen in 24 Stunden waren am 8. Tag mit 10 γ höher als am 12. Tag (14 Tage vor der darauffolgenden Menstruation) mit 4 γ . Während der 2. Zyklushälfte am 19. und 23. Tag waren 8 und 16 γ Gesamtöstrogene pro Tag festzustellen. Östriol lag um ein Geriniges höher als Östradiol und Östron.
(Sh. Tab. X und Abb. X)

F a l l X I:

G.P., 13 1/2 Jahre alt, Menarche vor 15 Monaten, Zyklus alle 4 bis 5 Wochen/5 Tage, Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmungen 25 und 32 Tage.

Betrachtet man die vom 8. Tag des 25-tägigen bis zum 17. Tag des 32-tägigen Zyklus aufgezeichnete Basaltemperaturkurve, so erkennt man einen deutlichen monophasischen Verlauf.

Es wurden insgesamt 5 Bestimmungen vorgenommen, wobei 4 in den 25-tägigen Zyklus (am 10., 20., 22. und 25. Tag) und eine in den 32-tägigen Zyklus fiel (am 8. Tag). Die Ausscheidung der Östrogene ließ keinen zyklischen Charakter erkennen. Am 10. Tag (15 Tage ante menstruationem) war mit 27 γ Gesamtöstrogenen pro 24 Stunden die höchste Ausscheidung erreicht. Am 20., 22. und 25. Tag desselben Zyklus ergaben sich einmal 9 γ und zweimal 13 γ Gesamtöstrogene pro 24 Stunden. Der Wert am 8. Tag des darauffolgenden Zyklus war mit 4 γ Gesamtöstrogenen pro 24 Stunden verhältnismäßig

niedrig. Die Östradiolmengen waren im Durchschnitt um das Dreifache niedriger als die Östron- und Östriolmengen.

(Sh. Tab. XI und Abb. XI)

F a l l XII:

E.P., 14 1/2 Jahre alt, Menarche vor 18 Monaten, Zyklus alle 3 bis 8 Wochen/5 Tage, Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmungen 36 und 56 Tage (die Skolioseoperation fiel in die Zeit des zuletzt bestimmten Zyklus).

Die Basaltemperaturkurve, vom 25. Tag des 36-tägigen bis zum 19. Tag des 56-tägigen Zyklus gemessen, zeigte einen monophasischen Verlauf mit einer geringen Temperaturerniedrigung ab dem 7. Tag des 2. Zyklus.

In der Östrogenausscheidung, die am 25. und 29. Tag des 36 Tage langen und am 11. und 15. Tag des 56 Tage langen Zyklus durchgeführt wurde, ließ sich keine Zyklusabhängigkeit beobachten. Die Gesamtöstrogenausscheidung zeigte niedrige Werte mit geringen Schwankungen zwischen 7 und 10 μ . Die Östriolmengen lagen etwas über den Östron- und Östradiolwerten.

(Sh. Tab. XII und Abb. XII)

F a l l XIII:

E.S., 13 1/2 Jahre alt, Menarche vor 21 Monaten, Zyklus alle 3 bis 6 Wochen/5 Tage, Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmungen 37 und 29 Tage.

Die Messung der täglichen Basaltemperatur vom 18. Tag des 37-tägigen Zyklus bis zum 17. Tag des 29-tägigen Zyklus zeigte keinen eindeutig biphasischen Verlauf, obwohl sie 10 Tage vor der Menstruation treppenförmig anstieg.

Die Bestimmungen, die am 18. und 21. Tag (17 und 19 Tage vor der nächsten Blutung) und am darauffolgenden 7. Tag

vorgenommen wurden, lagen ziemlich konstant in einer Höhe zwischen 7 und 9 γ Gesamtöstrogenen pro 24 Stunden. Die am 15. Tag des 29 Tage langen Zyklus durchgeführte Untersuchung war mit 16 γ Gesamtöstrogenen pro 24 Stunden deutlich höher; dabei war die Östriolausscheidung dreimal so hoch wie die Östradiol- und fast zweimal so hoch wie die Östronausscheidung. Eine Zyklusabhängigkeit der Östrogenausscheidung scheint hier nicht vorhanden zu sein.

(Sh. Tab. XIII und Abb. XIII)

F a l l XIV:

M.S., 14 Jahre alt, Menarche vor 23 Monaten, Zyklus alle 5 bis 9 Wochen/5 Tage, Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmungen 63 Tage (eine Skolioseoperation wurde in der ersten Woche dieses Zyklus vorgenommen).

Bei diesem Mädchen mit dem sehr langen Zyklus von 63 Tagen wurden die Basaltemperaturen vom 35. bis 59. Tag gemessen. Ein Temperaturanstieg in der Zeit vor der Menstruation war nicht zu erkennen.

Die Östrogenausscheidung, die am 36., 41., 48. und 55. Tag geprüft wurde, wies keine Zyklusabhängigkeit auf; es wurde schon 28 Tage vor der Menstruation (am 36. Zyklustag) mit 20 γ Gesamtöstrogenen pro Tag der höchste Wert erreicht. Auch die 5 Tage später erfolgte Bestimmung am 41. Tag war mit 15 γ Gesamtöstrogenen noch höher als die Werte am 48. Tag (15 Tage ante menstruationem) mit 6 γ und am 55. Tag (8 Tage ante menstruationem) mit 9 γ Gesamtöstrogenen in 24 Stunden. Die Ausscheidung des Östradiols lag niedriger als die von Östron und die von Östriol.

(Sh. Tab. XIV und Abb. XIV)

F a l l XV:

H.T., 15 1/2 Jahre alt, Menarche vor 26 Monaten, Zyklus alle 4 bis 6 Wochen/5 Tage, Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmungen 38 Tage (Skoliose).

Aus der Basaltemperaturkurve, die vom 12. Tag des 38-tägigen bis zum 11. Tag des darauffolgenden Zyklus aufgezeichnet wurde, war eine monophasische Verlaufsform mit starken Schwankungen zu erkennen.

Ein zyklischer Charakter der Östrogenausscheidung, die am 17., 21., 26., 29. und 38. Tag untersucht wurde, konnte nicht nachgewiesen werden. Die ersten beiden Untersuchungen (22 und 17 Tage ante menstruationem) lagen mit 8 und 6 γ Gesamtöstrogenen pro 24 Stunden niedriger als die drei späteren Bestimmungen (13 und 10 Tage und 1 Tag ante menstruationem) mit zweimal 13 und einmal 9 γ Gesamtöstrogenen pro 24 Stunden. Die Ausscheidungen der einzelnen Fraktionen differierten nur wenig voneinander.

(Sh. Tab. XV und Abb. XV)

F a l l XVI:

H.J., 14 Jahre alt, Menarche vor 3 Jahren, Zyklus alle 3 1/2 bis 4 1/2 Wochen/5-6 Tage, Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmungen 31 und 24 Tage (Zustand nach Poliomyelitis).

Die aufgezeichnete Basaltemperaturkurve, vom 14. Tag des 31-tägigen bis zum 18. Tag des 24-tägigen Zyklus, zeigte einen typischen biphasischen Verlauf. Die der Corpus-luteum-Phase entsprechende Zeitspanne war in beiden Zyklen nicht länger als 10 Tage.

Bei diesem Mädchen wurden 4 Bestimmungen im 31-tägigen Zyklus (am 14., 15., 20. und 27. Tag) und 2 Bestimmungen im 24-tägigen Zyklus (am 15. und 17. Tag) durchgeführt. Die

Östrogenausscheidung wies nur geringe Unterschiede auf; sie schwankte zwischen 5 und 13 γ Gesamtöstrogenen pro 24 Stunden und zeigte keine eindeutige Zyklusabhängigkeit. Von den einzelnen Fraktionen wurde Östron etwas mehr als Östriol und Östradiol ausgeschieden.

(Sh. Tab. XVI und Abb. XVI)

F a l l XVII:

B.P., 15 Jahre alt, Menarche vor 4 Jahren, Zyklus alle 4 bis 5 Wochen/4 Tage, Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmungen 27 Tage (Zustand nach Skolioseoperation).

Aus der Basaltemperaturkurve, die vom 4. bis 27. Tag des 27-tägigen Zyklus aufgezeichnet wurde, ergab sich ein biphasischer Verlauf mit einer Corpus-luteum-Phase von 14 Tagen.

Die untersuchte Östrogenausscheidung mit zyklischem Charakter zeigte am Tage des Temperaturanstiegs (14 Tage ante menstruationem) ein Maximum mit 60 γ Gesamtöstrogenen pro 24 Stunden und überragte damit die 2 Tage vorher überprüfte Ausscheidung mit 9 γ Gesamtöstrogenen pro 24 Stunden wesentlich. Die in die 2. Hälfte des Zyklus fallenden Bestimmungen am 20. und 27. Tag ergaben Werte von 12 und 4 γ Gesamtöstrogenen pro 24 Stunden. Die Östradiolfraktion lag niedriger als die Östriol- und die Östronfraktion.

(Sh. Tab. XVII und Abb. XVII)

F a l l XVIII:

Ch.W., 16 Jahre alt, Menarche vor 5 Jahren, Zyklus alle 22 bis 26 Tage/4 Tage, Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmungen 26 und 22 Tage (Skoliose).

Die Basaltemperaturkurve mit biphasischem Verlauf zeigte

ihren Anstieg bei dem 22-tägigen Zyklus vermutlich am 9. Tag; somit ergab sich für die Corpus-luteum-Phase eine Dauer von 14 Tagen.

Die Östrogenausscheidung entsprach den Zyklusphasen: am 6. Tag lag mit $4\frac{1}{2}$ Gesamtöstrogenen pro 24 Stunden der niedrigste Wert. Die untersuchte Ausscheidung in der Corpus-luteum-Phase am 26. Tag des 26 Tage langen Zyklus und am 13. und 16. Tag des 22 Tage langen Zyklus war mit 19, 9 und $8\frac{1}{2}$ Gesamtöstrogenen pro 24 Stunden wesentlich niedriger als die während der Ovulationszeit (9. Tag) mit $63\frac{1}{2}$ Gesamtöstrogenen pro 24 Stunden. Die Östriol- bzw. Östronmengen wurden im Durchschnitt doppelt bzw. dreifach so hoch ausgeschieden wie die Östradiolmengen.

(Sh. Tab. XVIII und Abb. XVIII)

F a l l XIX:

J.9., 18 Jahre alt, Menarche vor 6 Jahren, Zyklus alle 23 bis 26 Tage/4 Tage, Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmungen 23 und 26 Tage.

Die Basaltemperaturkurve zeigte einen eindeutig biphasischen Verlauf. Der Temperaturanstieg begann am 18. Tag und erreichte in Etappen am 21. Tag seinen höchsten Punkt. Hieraus ergab sich eine hypotherme Phase von 16 Tagen und eine Corpus-luteum-Phase von 10 Tagen.

Die einzelnen Bestimmungen erfolgten am 19. und 22. Tag des 23-tägigen Zyklus und am 7. und 14. Tag des 26-tägigen Zyklus. Die 2 Bestimmungen während der Corpus-luteum-Phase (19. und 22. Tag) wiesen mit 17 und $14\frac{1}{2}$ Gesamtöstrogenen pro 24 Stunden eine mittlere Höhe auf. Während die Östrogenausscheidung in der Proliferationsphase (7. Tag) mit $12\frac{1}{2}$ Gesamtöstrogenen pro 24 Stunden verhältnismäßig niedrig war,

erreichte sie um die Zeit der Ovulation (14. Tag) den Höchstwert mit 38 γ Gesamtöstrogenen pro 24 Stunden. Die Östriolausscheidung war in diesen Zyklen mengenmäßig vorherrschend.

(Sh. Tab. XIX und Abb. XIX)

c) E r w a c h s e n e n z y k l u s

F a l l XX:

S.H., 24 Jahre alt, Menarche vor 10 Jahren, Zyklus alle 4 Wochen/4 Tage, Zyklusdauer zur Zeit der Bestimmungen 29 und 27 Tage.

Die hypertherme Phase der biphasischen Basaltemperaturkurve umfaßte eine Zeitspanne von 15 Tagen. Aus dem Verlauf der Kurve ergab sich, daß die Ovulation am 14. Tag erfolgte; dies zeigte sich auch in der Östrogenausscheidung.

Die Östrogenbestimmungen, die an 5 Tagen vorgenommen wurden (am 7., 10., 11., 13. und 21. Tag), wiesen eine sehr deutliche zyklusabhängige Verlaufsform auf. Ab dem 7. Tag mit 11 γ Gesamtöstrogenen pro 24 Stunden war ein stufenweiser Anstieg während der präovulatorischen Phase bis zum 13. Tag mit 40 γ Gesamtöstrogenen pro 24 Stunden nachzuweisen. Die Untersuchung in der Corpus-luteum-Phase ergab mit 30 γ Gesamtöstrogenen in 24 Stunden ebenfalls einen Normwert. Die Östron- und Ötriolmengen waren ähnlich in ihrer Höhe und etwa dreimal so hoch wie die Östradiolwerte.

(Sh. Tab. XX und Abb. XX)

a) Östrogenbestimmungen bei
Mädchen vor der Menarche

Tab. I:

K.M., 10 J.

Tag	Urinmenge in ml/Tag	Östradiol %	Östron %	Östriol %	Gesamt- östrogene %
4.2.	450	6	1	-	7
11.2.	430	1	1	1	3
15.2.	680	3	-	2	5
18.2.	665	2	4	3	9

Tab. II:

H.D., 12 J.

Tag	Urinmenge in ml/Tag	Östradiol %	Östron %	Östriol %	Gesamt- östrogene %
29.4.	550	-	2	1	3
1.5.	300	1	1	2	4
5.5.	800	2	1	2	5
7.5.	620	3	(verfärbt)	3	(6)

Tab. III:

M.H., 12 J.

Tag	Urinmenge in ml/Tag	Östradiol %	Östron %	Östriol %	Gesamt- östrogene %
1.3.	660	10	1	5	16
11.3.	1020	1	2	4	7
14.3.	460	1	-	2	3
17.3.	750	1	1	5	7

Tab. IV:

H.S., 12 J.

Tag	Urinmenge in ml/Tag	Östradiol δ	Östron δ	Östriol δ	Gesamt- östrogene δ
4.2.	320	2	12	3	17
11.2.	500	1	4	1	6
14.2.	685	2	3	1	6
18.2.	495	2	1	4	7

Tab. V:

M.W., 13 J.

Tag	Urinmenge in ml/Tag	Östradiol δ	Östron δ	Östriol δ	Gesamt- östrogene δ
21.2.	810	1	2	2	5
25.2.	960	—	1	4	5
28.2.	810	4	3	8	15
4.3.	740	6	3	2	11

Tab. VI:

B.K., 13 J.

Tag	Urinmenge in ml/Tag	Östradiol δ	Östron δ	Östriol δ	Gesamt- östrogene δ
24.4.	730	—	5	6	11
26.4.	580	1	2	3	6
28.4.	680	4	1	8	13
30.4.	790	5	5	3	13

b) Östrogenbestimmungen bei
Mädchen nach der Menarche

Tab. VII:

Ch.M., 13 J., Menarche vor 48 Tagen/3 Tage

Zyklus- tag	Urinmenge in ml/Tag	Östradiol δ	Östron δ	Östriol δ	Gesamt- östrogene δ
22	995	2	1	4	7
26	780	2	3	1	6
35	720	2	3	3	8
40	775	4	11	5	20

Tab. VIII:

A.E., 12 1/2 J., Menarche vor 4 Monaten, Zyklus 2 bis 5 Wo-
chen/5 Tage

Zyklus- tag	Urinmenge in ml/Tag	Östradiol δ	Östron δ	Östriol δ	Gesamt- östrogene δ
13	425	1	3	4	8
15	670	1	2	3	6
5	445	2	2	2	6
14	520	1	1	2	4

Tab. IX:

B.K., 15 J., Menarche vor 9 Monaten, Zyklus 3 bis 5 Wochen/
3 Tage

Zyklus- tag	Urinmenge in ml/Tag	Östradiol δ	Östron δ	Östriol δ	Gesamt- östrogene δ
12	610	2	2	3	7
16	590	2	4	4	10
18	720	3	4	3	10
33	670	2	3	4	9

Tab. X:

K.S., 13 J., Menarche vor 11 Monaten, Zyklus 3 bis 5 Wochen/
5 Tage

Zyklus- tag	Urinmenge in ml/Tag	Östradiol γ	Östron γ	Östriol γ	Gesamt- östrogene γ
8	1320	4	2	4	10
12	690	2	-	2	4
19	420	1	3	4	8
23	630	5	6	5	16

Tab. XI:

G.P., 13 1/2 J., Menarche vor 15 Monaten, Zyklus 4 bis 5 Wo-
chen/5 Tage

Zyklus- tag	Urinmenge in ml/Tag	Östradiol γ	Östron γ	Östriol γ	Gesamt- östrogene γ
10	660	4	13	10	27
20	675	-	5	4	9
22	540	3	5	5	13
25	830	1	6	6	13
8	590	1	1	2	4

Tab. XII:

E.P., 14 1/2 J., Menarche vor 18 Monaten, Zyklus 3 bis 8 Wo-
chen/5 Tage

Zyklus- tag	Urinmenge in ml/Tag	Östradiol γ	Östron γ	Östriol γ	Gesamt- östrogene γ
25	790	2	2	3	7
29	710	2	3	3	8
11	850	2	3	3	8
15	1020	4	2	4	10

Tab. XIII:

E.S., 13 1/2 J., Menarche vor 21 Monaten, Zyklus 3 bis 6 Wochen/ 5 Tage

Zyklus- tag	Urinmenge in ml/Tag	Östradiol δ	Östron δ	Östriol δ	Gesamt- östrogene δ
18	1010	2	3	4	9
21	850	1	3	3	7
7	830	1	3	3	7
15	1435	3	3	10	16

Tab. XIV:

M.S., 14 J., Menarche vor 23 Monaten, Zyklus 5 bis 9 Wochen/ 5 Tage

Zyklus- tag	Urinmenge in ml/Tag	Östradiol δ	Östron δ	Östriol δ	Gesamt- östrogene δ
36	600	2	10	8	20
41	650	1	2	12	15
48	425	1	1	4	6
55	765	2	3	4	9

Tab. XV:

H.T., 15 1/2 J., Menarche vor 26 Monaten, Zyklus 4 bis 6 Wochen/5 Tage

Zyklus- tag	Urinmenge in ml/Tag	Östradiol δ	Östron δ	Östriol δ	Gesamt- östrogene δ
17	1150	2	2	4	8
21	500	1	2	3	6
26	680	2	6	5	13
29	650	3	5	5	13
38	540	3	3	3	9

Tab. XVI:

H.J., 14 J., Menarche vor 3 Jahren, Zyklus 3 1/2 bis 4 1/2 Wochen/5-6 Tage

Zyklus- tag	Urinmenge in ml/Tag	Östradiol γ	Östron γ	Östriol γ	Gesamt- östrogene γ
14	410	3	3	3	9
15	480	2	4	5	11
20	230	1	2	2	5
27	755	3	7	-	10
15	800	4	4	5	13
17	820	3	5	4	12

Tab. XVII:

B.P., 15 J., Menarche vor 4 Jahren, Zyklus 4 bis 5 Wochen/4 Tage

Zyklus- tag	Urinmenge in ml/Tag	Östradiol γ	Östron γ	Östriol γ	Gesamt- östrogene γ
12	450	2	3	4	9
14	600	14	30	16	60
20	1000	2	2	8	12
27	1150	2	-	2	4

Tab. XVIII:

Ch.W., 16 J., Menarche vor 5 Jahren, Zyklus 22 bis 26 Tage/4 Tage

Zyklus- tag	Urinmenge in ml/Tag	Östradiol γ	Östron γ	Östriol γ	Gesamt- östrogene γ
26	550	4	7	8	19
6	550	1	1	2	4
9	830	9	36	18	63
13	1010	1	4	4	9
16	650	2	3	3	8

Tab. XIX:

I.S., 18 J., Menarche vor 6 Jahren, Zyklus 23 bis 26 Tage/
4 Tage

Zyklus- tag	Urinmenge in ml/Tag	Östradiol δ	Östron δ	Östriol δ	Gesamt- östrogene δ
19	1300	7	3	7	17
22	1200	3	5	6	14
7	1100	3	4	5	12
14	1100	6	14	18	38

c) Ö s t r o g e n b e s t i m m u n g e n e i n e s
E r w a c h s e n e n z y k l u s

Tab. XX:

S.H., 24 J., Menarche vor 10 Jahren, Zyklus 4 Wochen/4 Tage

Zyklus- tag	Urinmenge in ml/Tag	Östradiol δ	Östron δ	Östriol δ	Gesamt- östrogene δ
7	690	3	3	5	11
10	1050	4	6	6	16
11	1000	3	15	7	25
13	780	5	17	18	40
21	1000	4	12	14	30

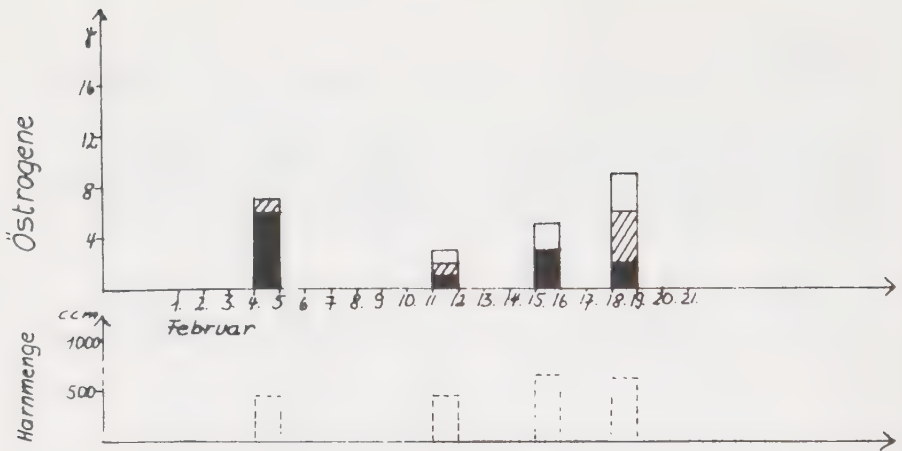


Abb. I: K.M., 10 J., vor der Menarche.

Darstellung der Östrogenausscheidung (Östradiol ■, Östron ▨, Östriol □) und der Harnmenge/24 Std.

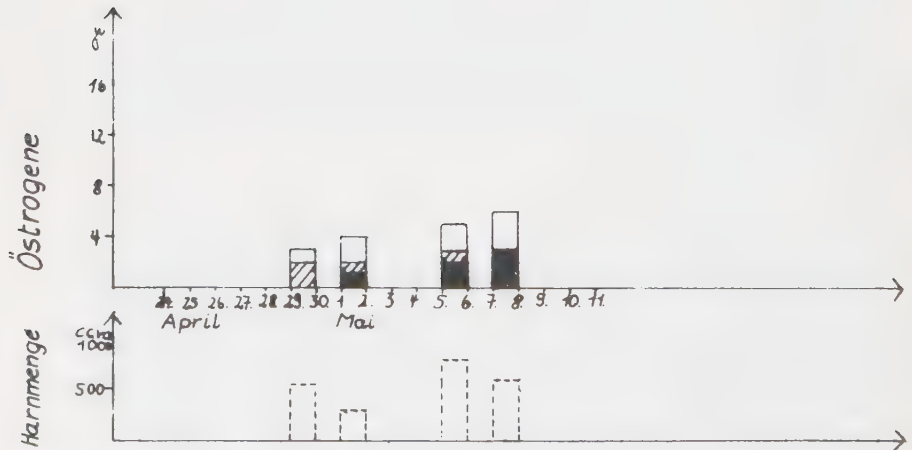


Abb. II: H.D., 12 J., vor der Menarche.

Darstellung der Östrogenausscheidung (Östradiol ■, Östron ▨, Östriol □) und der Harnmenge/24 Std.

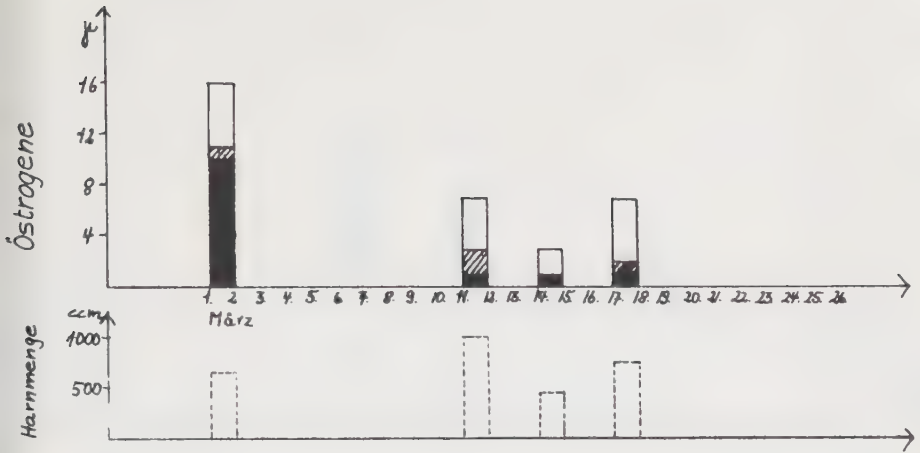


Abb. III: M.H., 12 J., vor der Menarche.

Darstellung der Östrogenausscheidung (Östradiol■, Östron▨, Östriol□) und der Harnmenge/24 Std.

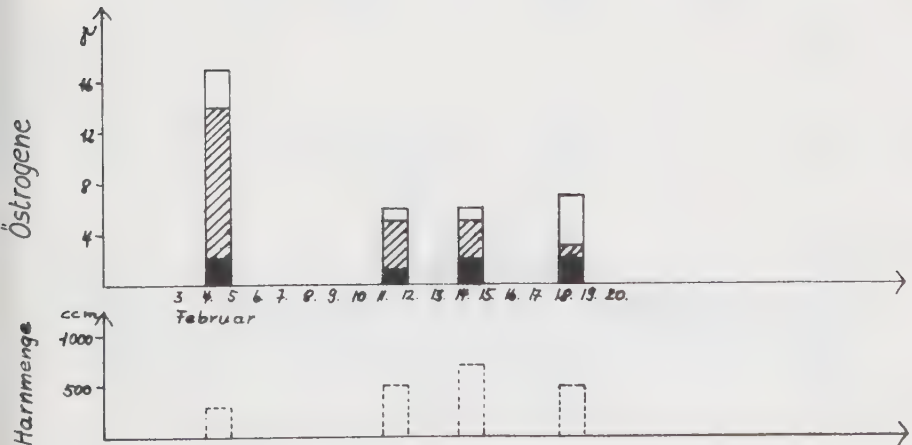


Abb. IV: H.S., 12 J., vor der Menarche.

Darstellung der Östrogenausscheidung (Östradiol■, Östron▨, Östriol□) und der Harnmenge/24 Std.

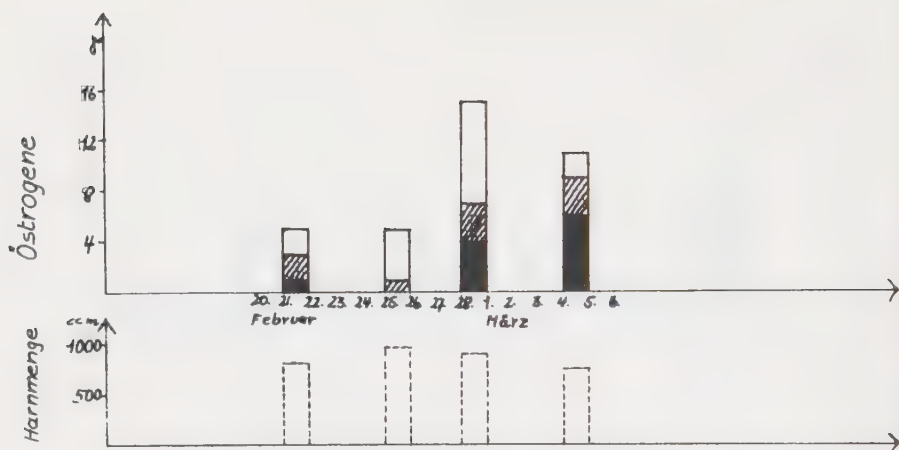


Abb. V: M.W., 13 J., vor der Menarche.

Darstellung der Östrogenausscheidung (Östradiol ■, Östron ▨, Östriol □) und der Harnmenge/24 Std.

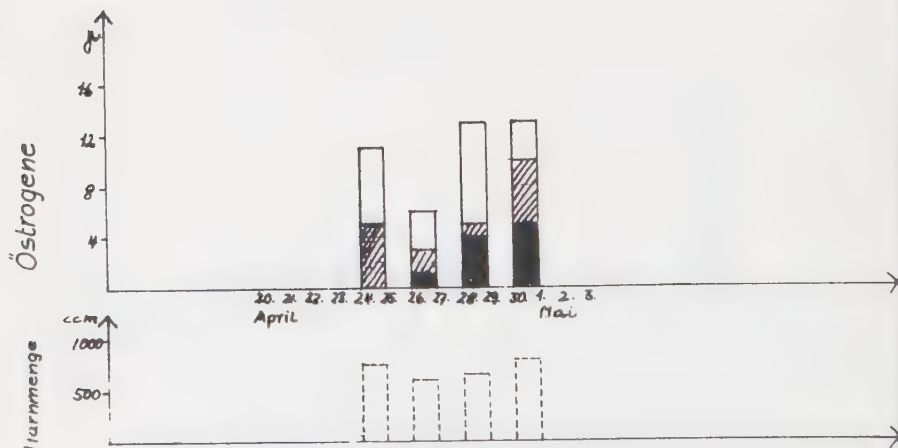


Abb. VI: B.K., 13 J., vor der Menarche.

Darstellung der Östrogenausscheidung (Östradiol ■, Östron ▨, Östriol □) und der Harnmenge/24 Std.

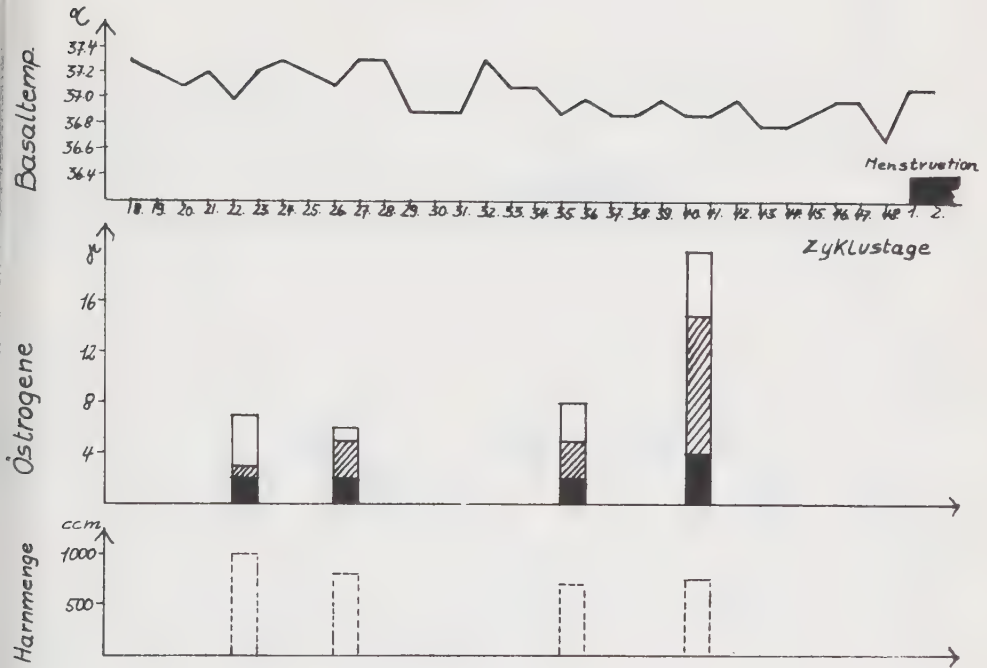


Abb.VII: Ch.M., 13 J., Menarche vor 48 Tagen/3 Tage.

Darstellung der Basaltemperatur, der Östrogenausscheidung (Östradiol ■, Östron ▨, Östriol □) und der Harnmenge/24 Std.

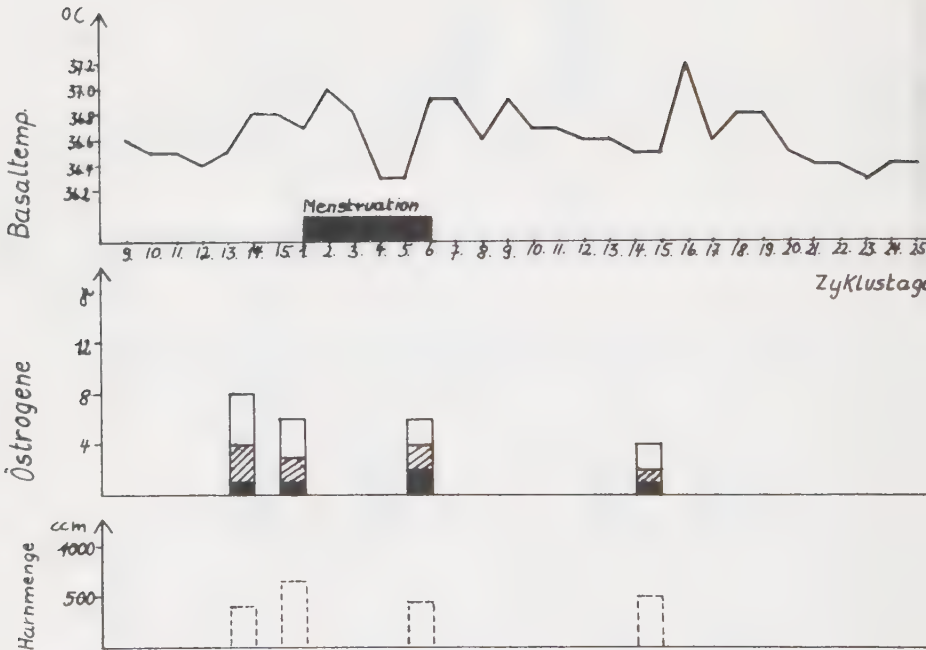


Abb.VIII: A.E., 12 1/2 J., Menarche vor 4 Monaten, Zyklus 2 bis 5 Wochen/5 Tage.

Darstellung der Basaltemperatur, der Östrogenausscheidung (Östradiol■, Östron▨, Östriol□) und der Harnmenge/24 Std.

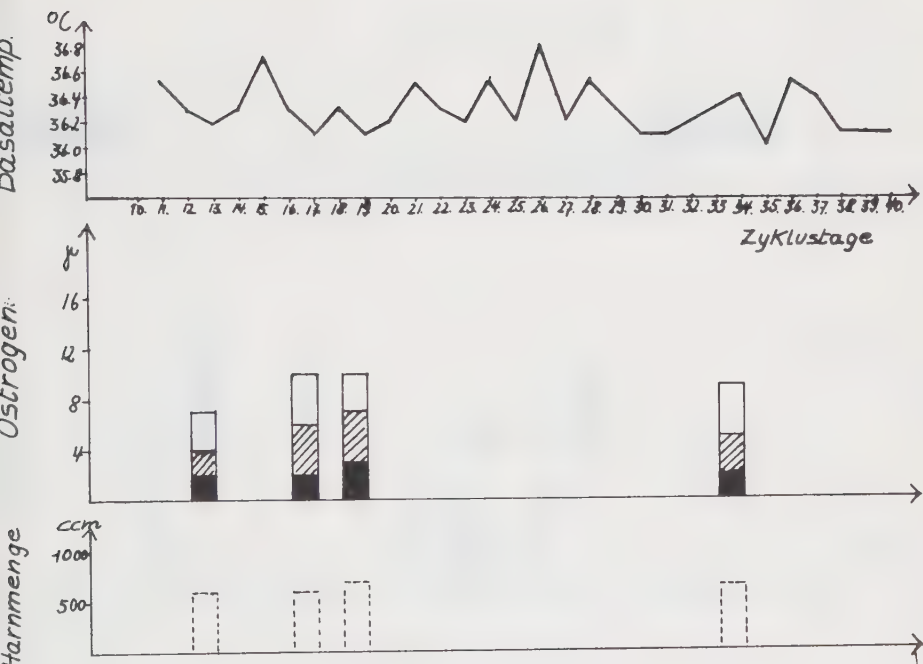


Abb. IX: B.K., 15 J., Menarche vor 9 Monaten, Zyklus 3 bis 5 Wochen/3 Tage.

Darstellung der Basaltemperatur, der Östrogenausscheidung (Östradiol ■, Östron ▨, Östriol □) und der Harnmenge/24 Std.

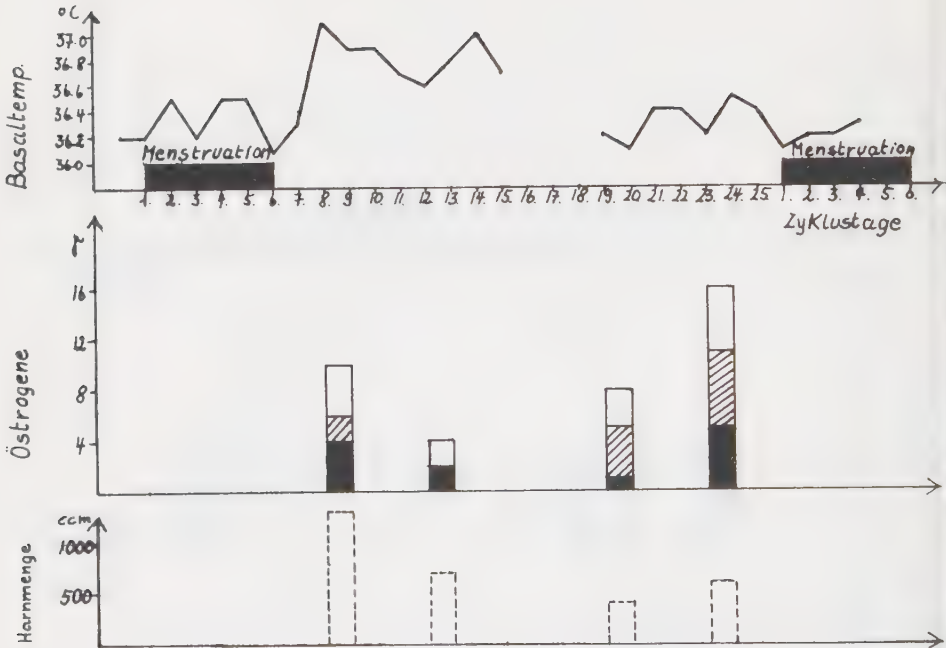


Abb.X: K.S., 13 J., Menarche vor 11 Monaten, Zyklus 3 bis 5 Wochen/5 Tage.

Darstellung der Basaltemperatur, der Östrogenausscheidung (Östradiol ■, Östron ▨, Östriol □) und der Harnmenge/24 Std.

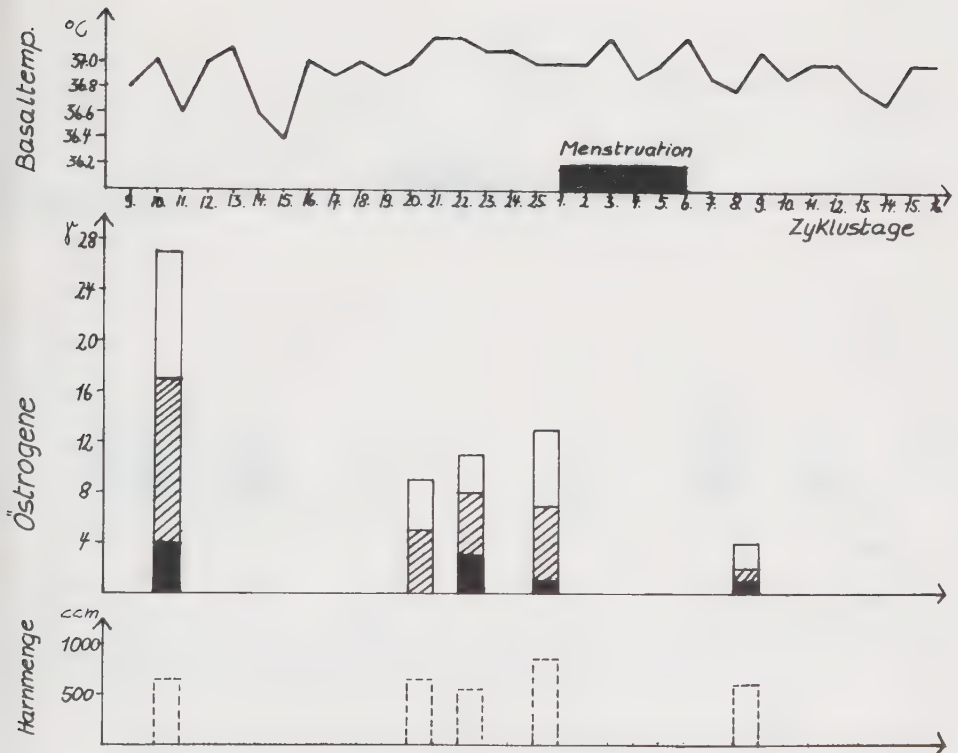


Abb. XI: G.P., 13 1/2 J., Menarche vor 15 Monaten, Zyklus 4 bis 5 Wochen/5 Tage.

Darstellung der Basaltemperatur, der Östrogenausscheidung (Östradiol ■, Östron ▨, Östriol □) und der Harnmenge/24 Std.

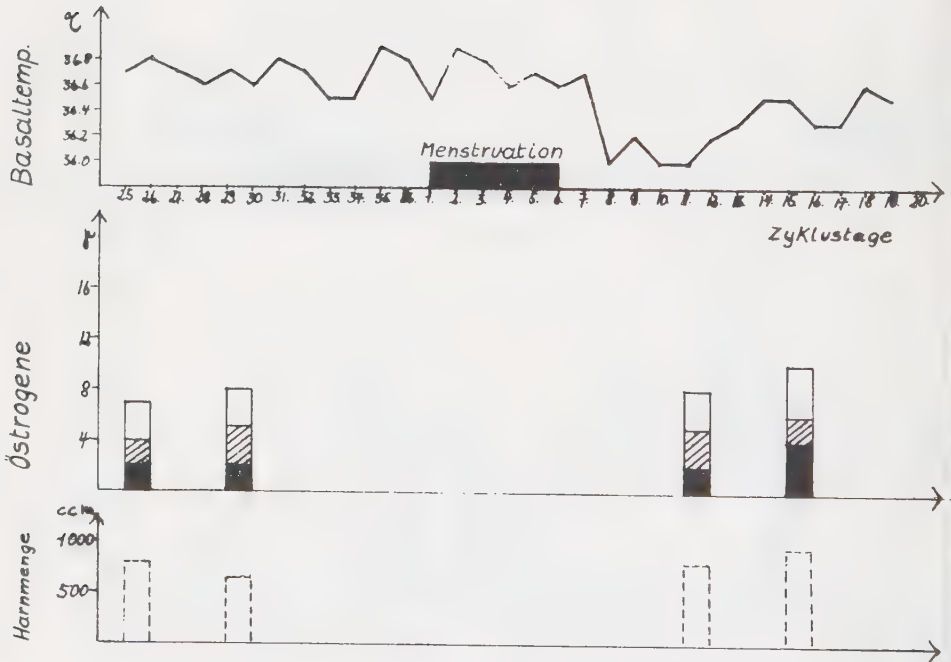


Abb.XII: E.P., 14 1/2 J., Menarche vor 18 Monaten, Zyklus 3 bis 8 Wochen/5 Tage.

Darstellung der Basaltemperatur, der Östrogenausscheidung (Östradiol ■, Östron ▨, Östriol □) und der Harnmenge/24 Std.

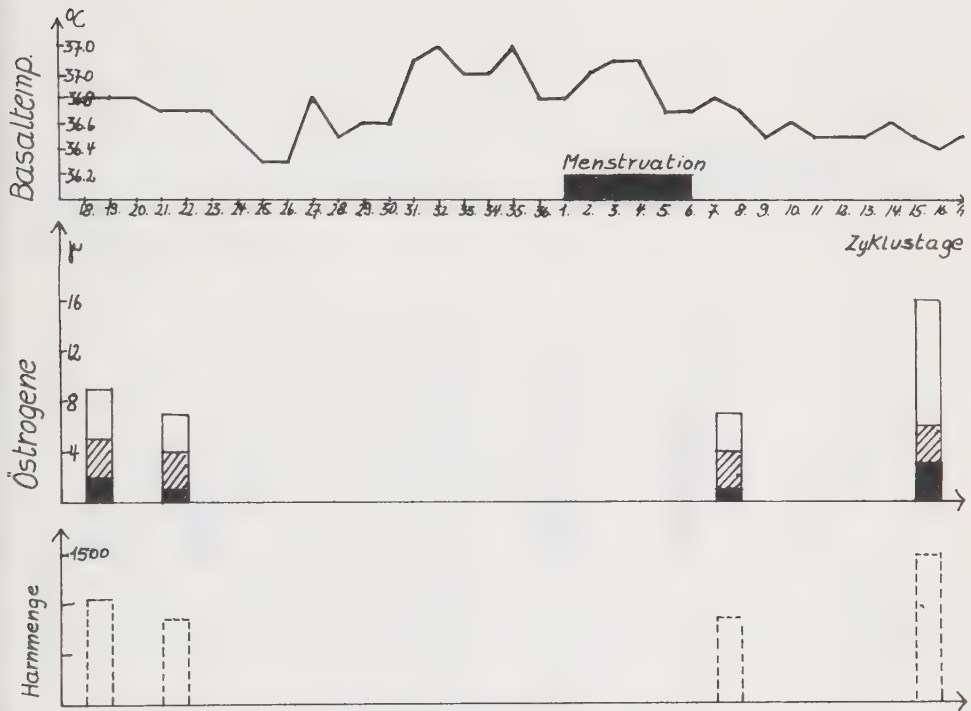


Abb. XIII: E.S., 13 1/2 J., Menarche vor 21 Monaten, Zyklus 3 bis 6 Wochen/5 Tage.

Darstellung der Basaltemperatur, der Östrogenausscheidung (Östradiol ■, Östron ▨, Östriol □) und der Harnmenge/24 Std.

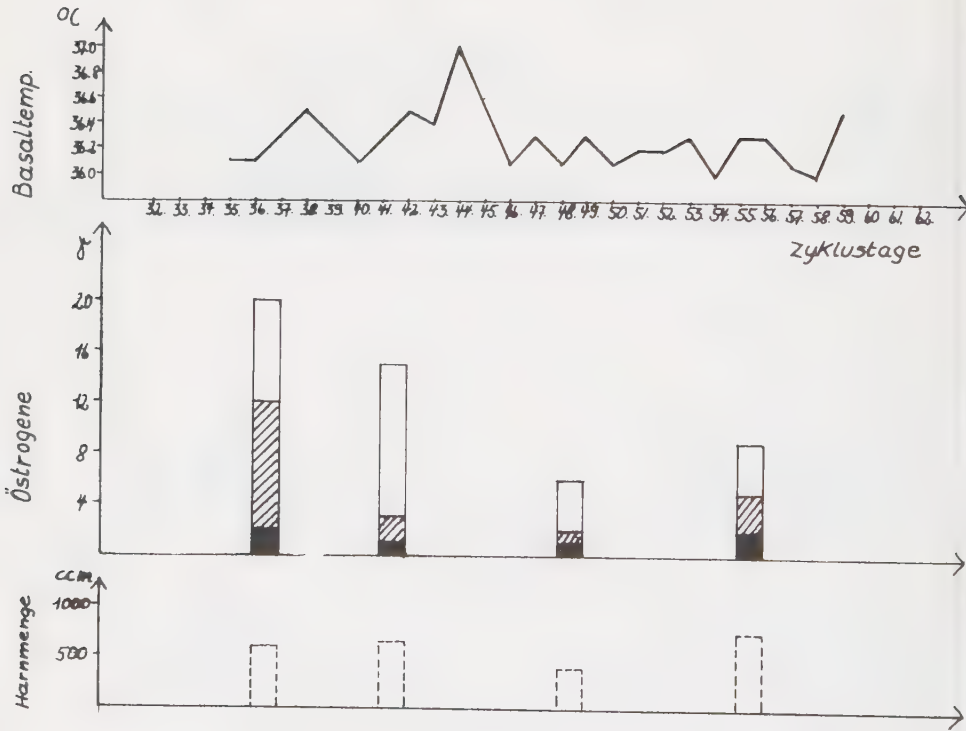


Abb.XIV: M.S., 14 J., Menarche vor 23 Monaten, Zyklus 5 bis 9 Wochen/5 Tage.

Darstellung der Basaltemperatur, der Östrogenausscheidung (Östradiol ■, Östron ▨, Östriol □) und der Harnmenge/24 Std.

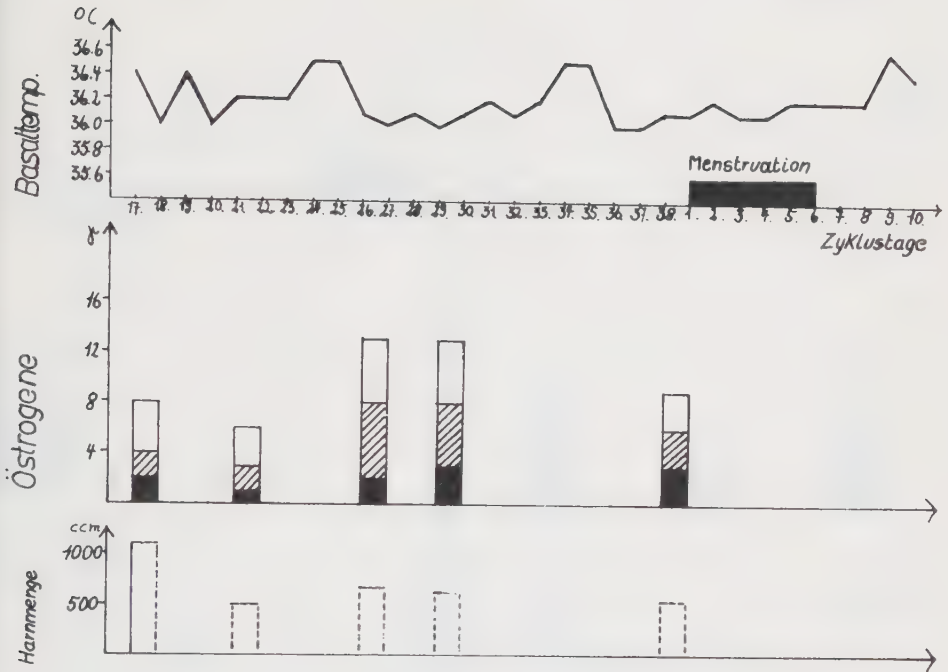


Abb.XV: H.T., 15 1/2 J., Menarche vor 26 Monaten, Zyklus 4 bis 6 Wochen/5 Tage.

Darstellung der Basaltemperatur, der Östrogenausscheidung (Östradiol ■, Östron ▨, Östriol □) und der Harnmenge/24 Std.

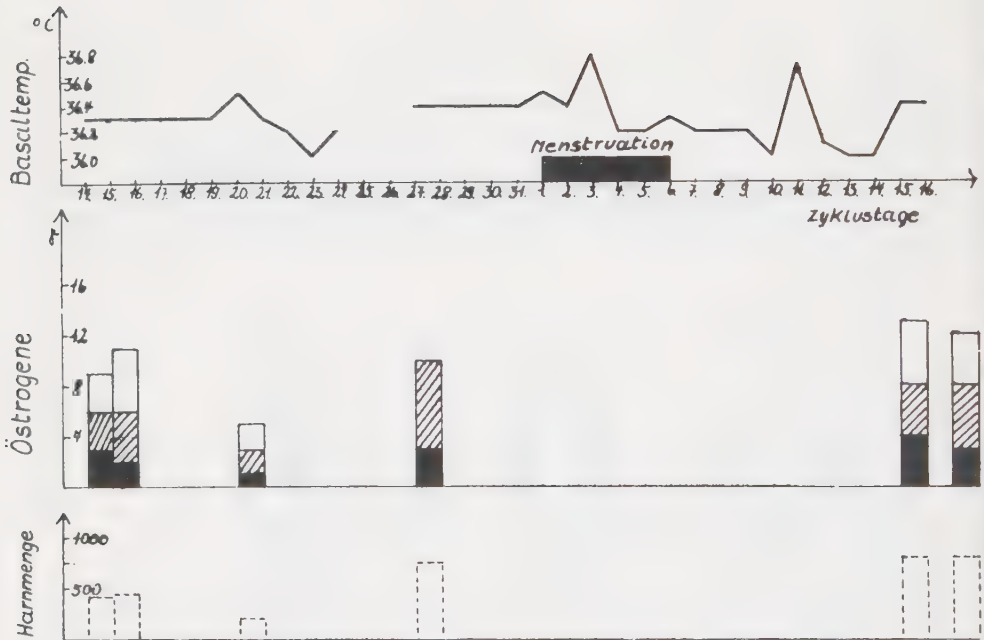


Abb.XVI: H.J., 14 J., Menarche vor 3 Jahren, Zyklus 3 1/2 bis 4 1/2 Wochen/5-6 Tage.

Darstellung der Basaltemperatur, der Östrogenausscheidung (Östradiol ■, Östron ▨, Östriol □) und der Harnmenge/24Std.

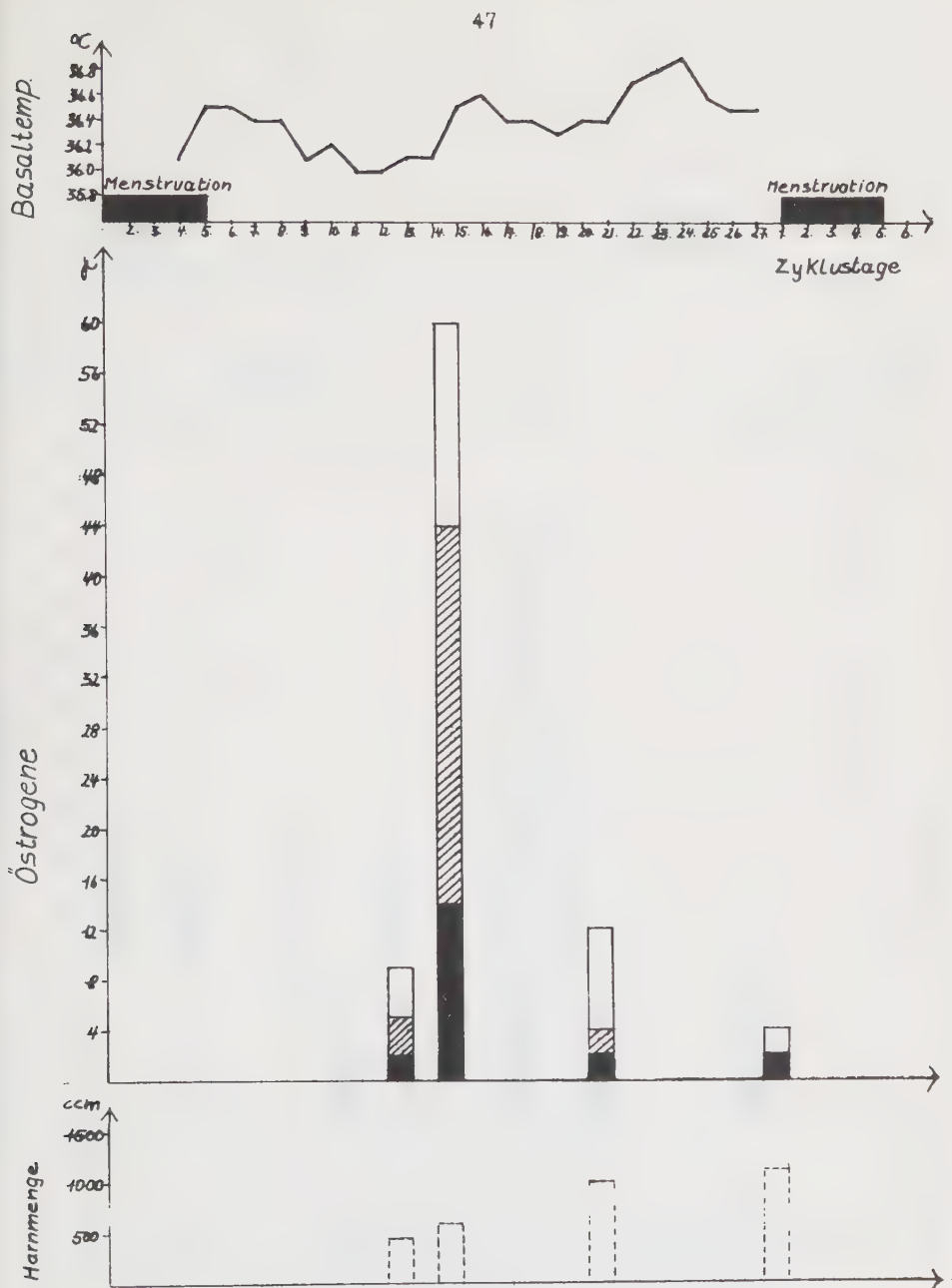


Abb.XVII: B.P., 15 J., Menarche vor 4 Jahren, Zyklus 4 bis 5 Wochen/4 Tage.

Darstellung der Basaltemperatur, der Östrogenausscheidung (Östradiol ■, Östron ▨, Östriol □) und der Harnmenge/24 Std.

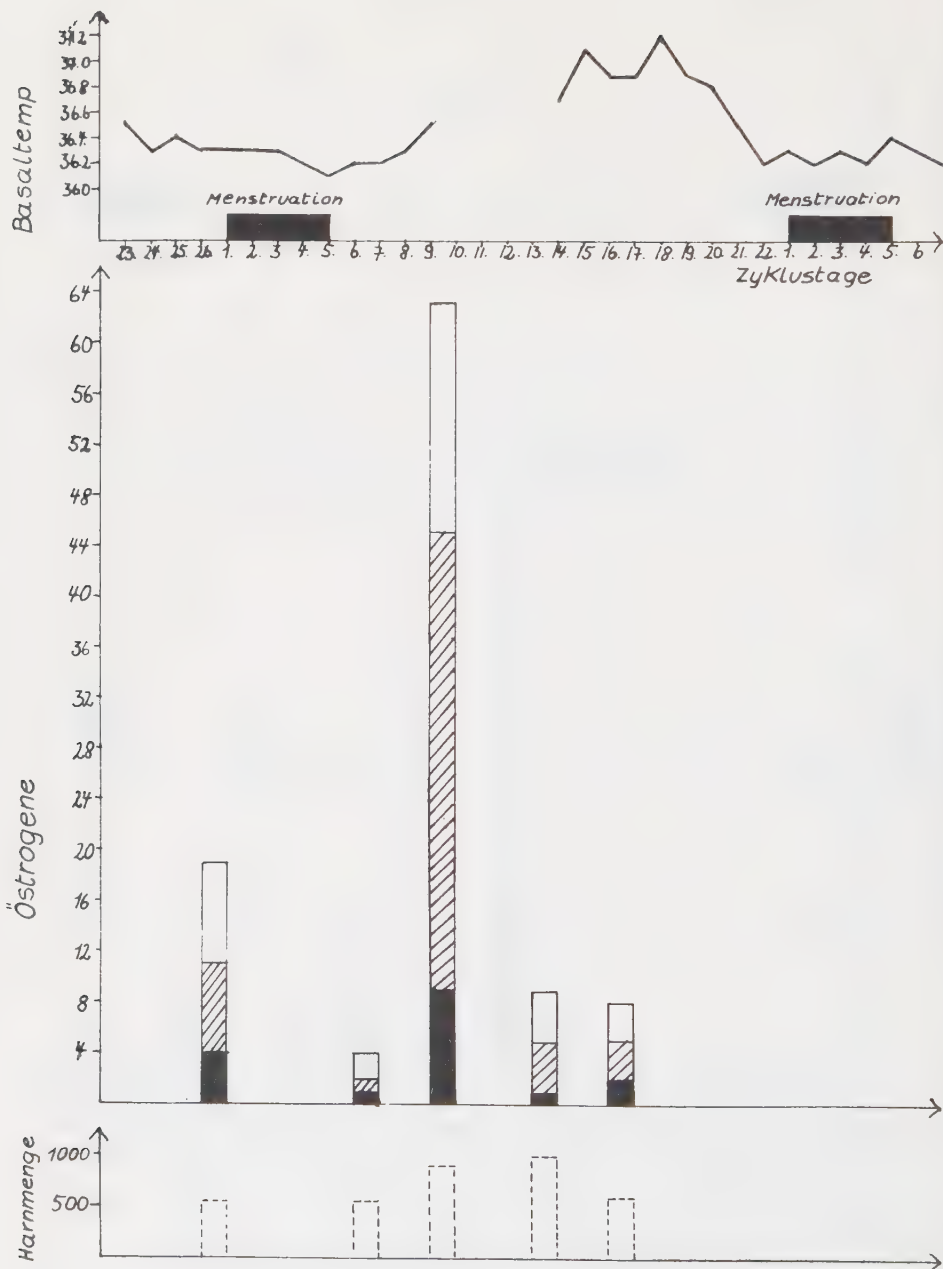


Abb.XVIII: Ch.W., 16 Jahre, Menarche vor 5 Jahren, Zyklus 22 bis 26 Tage/4 Tage.

Darstellung der Basaltemperatur, der Östrogenausscheidung (Östradiol■, Östron▨, Östriol□) und der Harnmenge/24 Std.

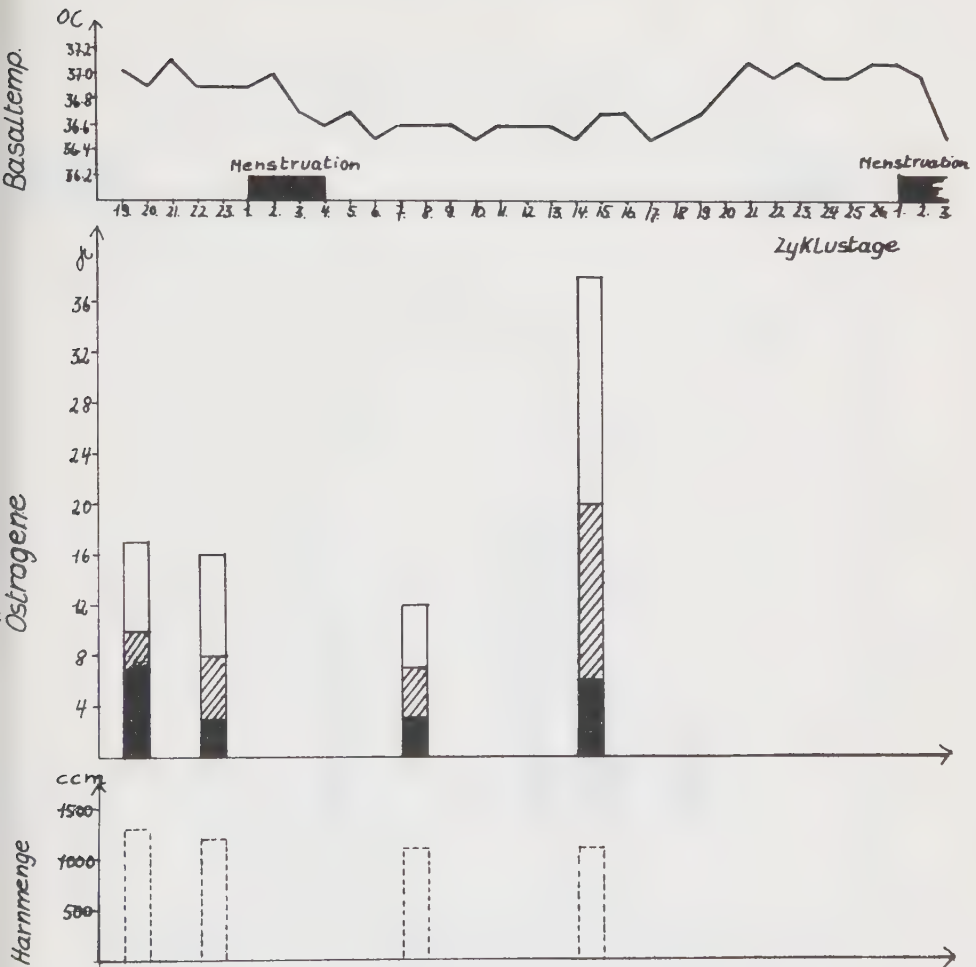


Abb.XIX: H.J., 14 J., Menarche vor 6 Jahren, Zyklus 23 bis 26 Tage/4 Tage.

Darstellung der Basaltemperatur, der Östrogenausscheidung (Östradiol ■, Östron ▨, Östriol □) und der Harnmenge/24 Std.

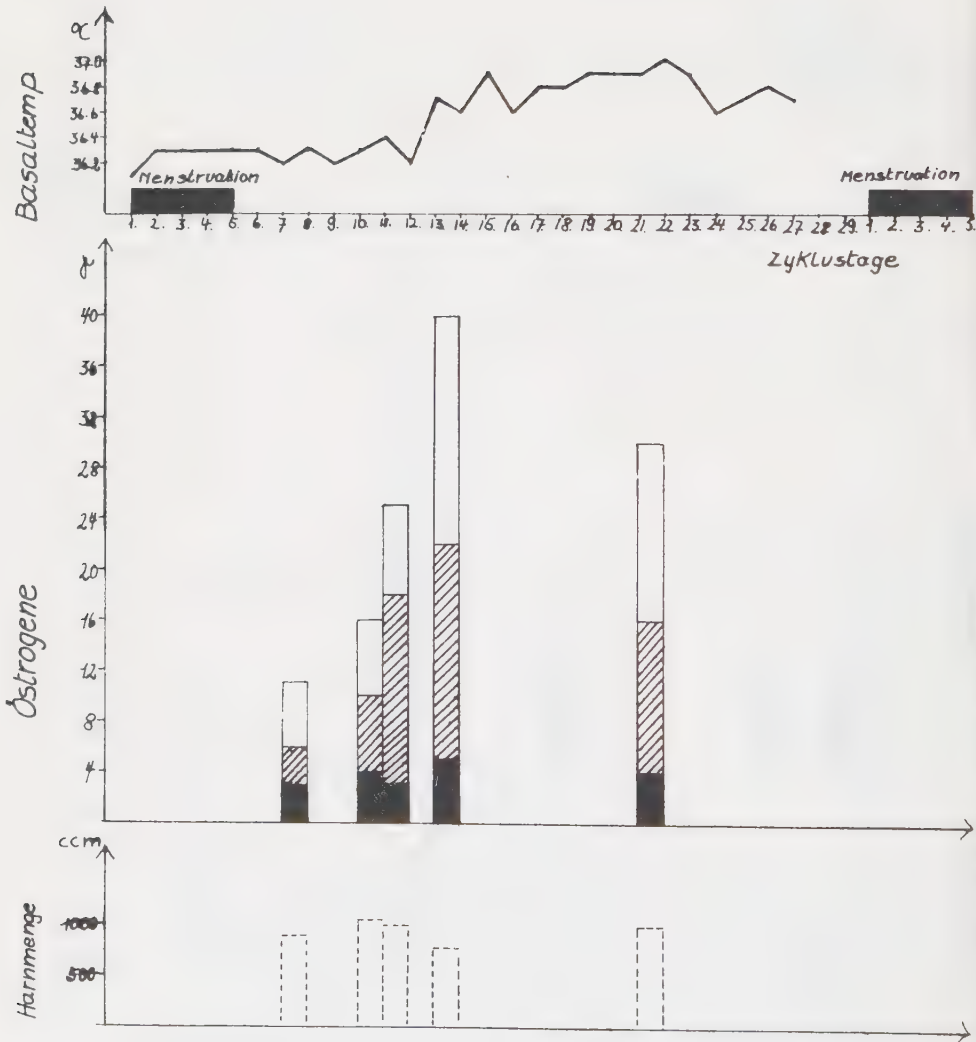


Abb.XX: S.H., 24 J., Menarche vor 10 Jahren, Zyklus 4 Wochen/4 Tage.

Darstellung der Basaltemperatur, der Östrogenausscheidung (Östradiol ■, Östron ▨, Östriol □) und der Harnmenge/24 Std.

II. DIE ÖSTROGENAUSSCHIEDUNG BEI FRAUEN MIT SEKUNDÄRER AMENORRHOE

Auf Grund der Östrogenausscheidung lassen sich hyperhormonale von hypohormonalen Formen der sekundären Amenorrhoe abgrenzen (11, 93). Dabei stellte BROWN (28) eine Beziehung zwischen Östrogenausscheidung und dem histologischen Bild des Endometriums fest.

Von größerer klinischer Bedeutung ist jedoch die Einteilung nach den Ursachen dieser Zyklusstörung, die nach KAISER (74) von folgenden Organen ausgehen können:

1. Dienzepale Störungen (z.B. Fluchtamenorrhoe)
2. Hypophysäre Störungen (z.B. postpartales Reye-Sheehan-Syndrom)
3. Ovarielle Störungen (z.B. Klimakterisches Syndrom)
4. Uterine Störungen (z.B. Verlust der Basalis des Endometriums nach einer Abrasio)
5. Endokrine Störungen (z.B. Morbus Cushing)

1. B i s h e r i g e E r g e b n i s s e

a) E r g e b n i s s e b i o l o g i - s c h e r M e t h o d e n

MAYER (93) gibt für hypohormonale Amenorrhoeen eine Tages-Östrogenausscheidung von weniger als 10γ , für hyperhormonale Zustände dagegen 60 - 90γ an, was ungefähr mit den 500 - 1000 IE, die BECLERE (11) pro Tag fand, übereinstimmt.

Die Untersuchungen von PEDERSEN-BJEERGAARD und TÖNNESEN (104)

an 221 Frauen und von KULLANDER (75) an 82 Frauen ergaben übereinstimmend für ein Drittel der Fälle eine normale (20 - 200 ME) und für zwei Drittel der Fälle eine erniedrigte (20 ME) Östrogenausscheidung. Als Durchschnitt für die 221 Fälle wurden 18 ME und für die 82 Fälle 17 - 20 ME pro Tag errechnet. HARLOW (61) führte bei 5 Patientinnen Serienbestimmungen über einen Monat durch und fand bei einer Tagesausscheidung von 3 - 10 γ Östron-Östradiol keine zyklischen Schwankungen.

b) E r g e b n i s s e c h e m i s c h e r M e t h o d e n

Die von mehreren Autoren (BREITNER, 17; BOMPIANI und SORA, 13; BRAUNSBURG, 15, und JAYLE und CREPY, 68) mit chemischen Verfahren bestimmten Östrogenmengen bewegen sich in weitgehender Übereinstimmung zwischen 3 und 20 γ für 24 Stunden. Für 15 Frauen mit hypophysären Störungen gaben FURUHJELM und WALLER (55), die mit einer verkürzten BROWN'schen Methode arbeiteten, durchschnittlich 6,6 γ Östron und Östradiol und 7,6 γ Östriol für 24 Stunden an. Bei 20 Patientinnen mit einer Amenorrhöedauer von 7 Wochen bis zu 13 Jahren waren die mit der BROWN'schen Methode gewonnenen Ergebnisse mit dem histologischen Bild des Endometriums verglichen worden: einem atrophischen Endometrium entsprachen dabei Gesamtöstrogenmengen unter 10 γ , einem frühzeitig proliferierten Endometrium 7 - 18 γ und einem gut proliferierten Endometrium 15 - 30 γ für 24 Stunden.

2. Eigene Untersuchungen

Die Östrogenbestimmung erfolgte bei 20 Frauen mit einer Amenorrhoe-dauer von 4 Monaten bis zu 7 Jahren. Die meisten Patientinnen waren hormonal vorbehandelt worden; während der Östrogenbestimmungen hatten sie jedoch keine Medikamente bekommen. Von jeder Frau wurde 1 Bestimmung angefertigt. Die Ergebnisse sind in Tabelle XXI und Abbildung XXI zusammengefaßt.

Die einzelnen Fälle sind nach der Höhe der Gesamtöstrogenausscheidung angeordnet.

Das Alter der Frauen variierte von 18 bis 32 Jahren und betrug im Durchschnitt 23,5 Jahre.

Bemerkenswert ist das relativ hohe durchschnittliche Menarchealter von 14,2 Jahren (12 - 18 Jahre).

Bei 12 Frauen waren die Zyklen seit der Menarche und bei 3 Frauen 1 bis 7 Jahre vor dem Auftreten der Amenorrhoe unregelmäßig gewesen. Dagegen waren 6 Frauen bis zu diesem Zeitpunkt regelmäßig menstruiert. In einem dieser Fälle handelte es sich um eine uterine Amenorrhoe. Diese Frau wies mit 46γ Gesamtöstrogenen pro 24 Stunden die höchste Ausscheidung von allen Amenorrhoeen auf.

Vergleicht man die tägliche Gesamtöstrogenausscheidung mit derjenigen von normalen Zyklen, die nach BROWN, J.B. 23 - 35γ beträgt, so liegen 5 Werte innerhalb dieser Grenzen (24 - 35γ). 14 Fälle wiesen dagegen eine geringere Ausscheidung von 6 - 20γ mit einem Mittelwert von $13,9\gamma$ auf. Die durchschnittliche Gesamtöstrogenausscheidung aller Frauen betrug $18,8\gamma$.

Davon entfielen auf die Östradiol-Fraktion $3,6\gamma$ ($1 - 7\gamma$), auf die Östron-Fraktion $7,8\gamma$ ($2 - 20\gamma$) und auf die Östriol-Fraktion $7,6\gamma$ ($2 - 22\gamma$).

Eine Beziehung zwischen Östrogen- und Urinmengen ließ sich nicht feststellen.

Tab.XXI: Die Östrogenausscheidung bei Frauen mit sekundärer Amenorrhoe pro 24-Stunden-Urin

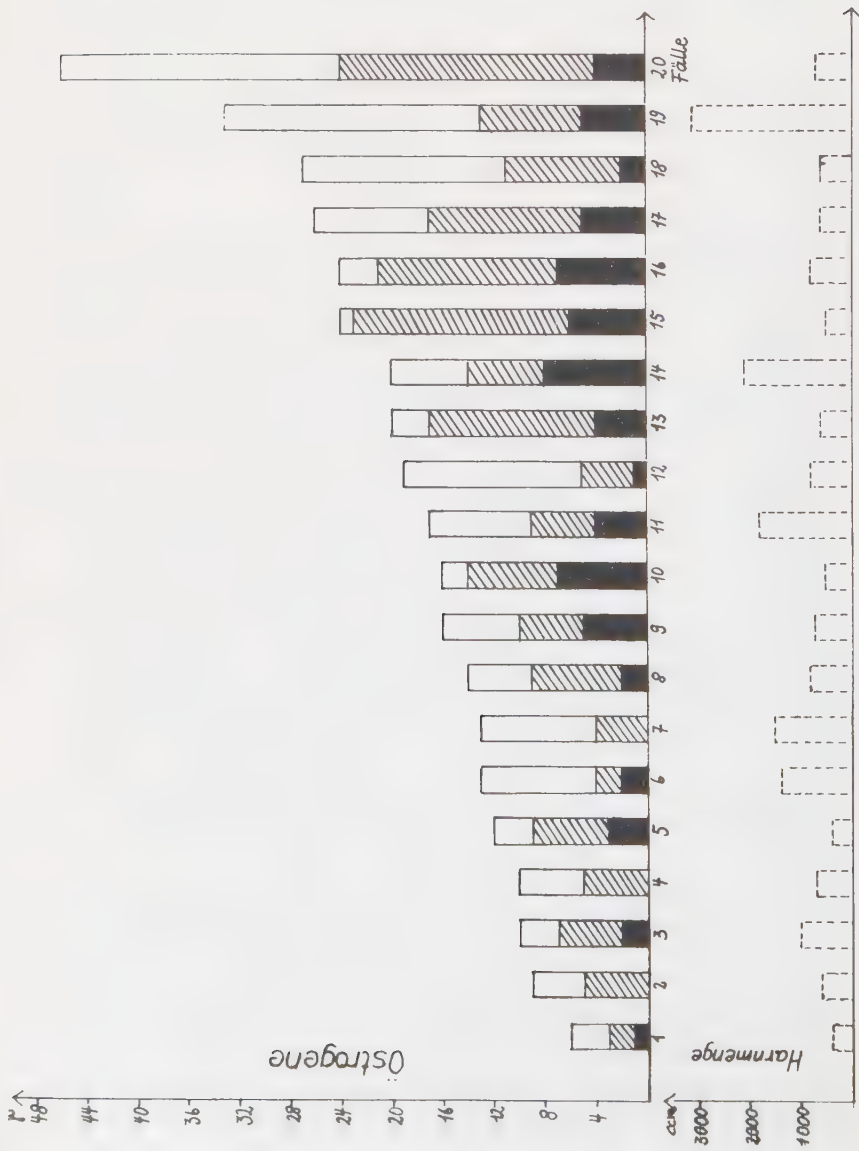
Fall	Name	Alter	Menarche- alter	Zyklus	Amenorrhoe- dauer	Urinmenge in ml/Tag	Östradiol $\bar{x}$	Östron $\bar{x}$	Östriol $\bar{x}$	Gesamt- östrogene $\bar{x}$
1	J.S.	23	18	unregelm.	5 Mon.	410	1	2	3	6
2	S.E.	18	15	unregelm.	4 Mon.	600	(verfärbt)	5	4	(9)
3	F.I.	30	15	unregelm.	6 Mon.	1020	2	5	3	10
4	A.T.	25	17	unregelm.	6 J.	700	-	5	5	10
5	Ch.S.	23	15	unregelm.	7 J.	390	3	6	3	12
6	M.A.	23	13	5-6 Wo./5	4 Mon.	1370	2	2	9	13
7	J.S.	26	12	28/5-7	2 1/2 J.	1560	-	4	9	13
8	A.H.	23	13	2-3 Mo/6	1 1/4 J.	820	2	7	5	14
9	W.P.	22	12	15-60/1-2	4 Mon.	740	5	5	6	16
10	B.K.	32	14	4-6 Wo./8	4 Mon.	510	7	7	2	16
11	R.S.	25	14	unregelm.	4 J.	1840	4	5	8	17
12	B.B.	25	13	regelm.	2 J.	830	1	4	14	19
13	Ch.H.	24	17	28/3	4 Mon.	600	4	13	3	20
14	H.R.	21	12	2-6 Wo./5	2 J.	2130	8	6	6	20
15	G.M.	20	17	28/4	2 J.	500	6	17	1	24
16	R.R.	31	14	28/4	7 J.	850	7	14	3	24
17	M.D.	22	12 1/2	28-60/8	5 Mon.	600	5	12	9	26
18	J.W.	25	16 1/2	unregelm.	4 Mon.	570	2	9	16	27
19	A.H.	23	12	2-3 Mo./6	1 J.	3100	5	8	20	33
20	J.S.	27	12	28/8-9	6 Mon. (Abrasio)	680	4	20	22	46

Abb. XXI

Darstellung der
Östrogenausscheidung
(Östradiol, Östron,
Östriol) und der
Harnmenge/24 Std.

Von

20 Frauen mit sekun-
därer Amenorrhoe.



D. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

1. Pubertät

Von 19 Mädchen im Alter von 10 bis 18 Jahren wurden je 4 bis 6 (insgesamt 80) Östrogenbestimmungen angefertigt. Bei der Betrachtung der Östrogenausscheidung während der Zeit der Pubertät interessiert besonders der Zeitpunkt, zu dem annähernd die Höhe eines normalen Zyklus erreicht ist. Aus diesem Grunde wurde zum Vergleich der Zyklus eines 24-jährigen Mädchens bestimmt; dabei wurden 5 Östrogenbestimmungen durchgeführt.

Die einzelnen Fälle sind in Tabelle XXII und Abbildung XXII nach ihrem zeitlichen Abstand von der Menarche angeordnet. Für jedes Mädchen ist der Mittelwert der einzelnen Fraktionen und der Gesamtöstrogenausscheidung angegeben.

Die niedrigsten Werte der Gesamtöstrogenausscheidung pro 24 Stunden ($4,5\text{ } \mu\text{g}$ und $5,8\text{ } \mu\text{g}$) wurden zwar vor der Menarche gefunden, die durchschnittlichen Mengen dieses Zeitabschnittes wichen jedoch nur wenig von den durchschnittlichen Mengen ab, die im 1. Jahr nach der Menarche gefunden wurden. Im 2. und 3. Jahr erhöhte sich die Östrogenproduktion nur gering; im 4. Jahr stieg sie jedoch auf die doppelte Höhe an und erreicht schon fast den durchschnittlichen Wert des Erwachsenenzyklus.

Die Erhöhung der Östrogenproduktion steht also im direkten Zusammenhang mit dem zeitlichen Abstand von der Menarche, was aus Tabelle XXIII zu ersehen ist.

Tab. XXIII

Abstand von der Menarche	Zahl der Fälle	Zahl d. Bestim- mungen	Östradiol ♂	Östron ♂	Östriol ♂	Gesamt- östrogene ♂
vor der Menarche	6	24	2,4	2,4	3,1	7,9
1 J.nach der M.	4	16	2,0	3,8	3,4	8,7
2-3 J.n. der M.	6	27	2,1	3,6	4,5	10,7
4-6 J.n. der M.	3	13	4,4	8,5	7,8	20,7
Erwachse- nenzyklus	1	5	3,8	10,0	9,6	23,4

Nur wenige Autoren haben sich bis jetzt mit der Östrogenausscheidung von Mädchen zur Zeit der Pubertät befaßt, wobei der größere Teil der Ergebnisse mit biologischen Methoden gewonnen wurde.

Vergleichbare Ergebnisse von FRANK (33), ZONDEK und EULER (132), DORFMAN u.a. (48), OESTING und WEBSTER (100) und HARLOW u.a. (61), die allerdings nur sehr wenige Mädchen von 4 bis 16 Jahren untersucht hatten, stimmen mit den von uns gefundenen Werten überein. Sie überschreiten in keinem Fall (nach Umrechnung) die Höhe von $10\text{ } \mu\text{g}/24$ Stunden.

Den relativ großen Östrogenmengen, die NATHANSON (97) schon für das 12. Lebensjahr gefunden hatte, steht die von JAYLE und CREPY (68) mit einem chemischen Verfahren gefundene geringe Ausscheidung von weniger als der halben Zyklushöhe gegenüber.

Während NATHANSON schon 1 1/2 Jahre vor der Menarche auf den zyklischen Charakter der Hormonausscheidung hinwies, konnte JAYLE (70) dieses Verhalten erst Jahre nach der Me-

narche feststellen, als die Östrogenproduktion nahezu derjenigen des Erwachsenenzyklus gleichkam. Hiermit stimmen unsere Ergebnisse sehr gut überein, da wir erst bei Mädchen mit fast normal hoher Östrogenausscheidung, also 4 Jahre nach der Menarche, eine eindeutige Zyklusabhängigkeit feststellten. Bei zwei Mädchen, die ihre Menarche vor 21 bzw. 26 Monaten gehabt hatten, ist ein zyklischer Verlauf allerdings bereits angedeutet.

Ein Vergleich der einzelnen Östrogenfraktionen ergab für die 4 Altersgruppen immer ähnliche Verhältnisse von 1 : 1,6 : 1,7 für Östradiol, Östron und Östriol. Im einzelnen sind die Verhältnisse in folgender Tabelle XXIV aufgeführt:

Tab.XXIV

Abstand von der Menarche	Östradiol	:	Östron	:	Östriol
vor der M.	1	:	1	:	1,3
1 J. nach der M.	1	:	1,9	:	1,7
2-3 J. nach der M.	1	:	1,7	:	2,1
4-6 J. nach der M.	1	:	1,9	:	1,8
Durchschnittsverhältnis	1	:	1,6	:	1,7
Erwachsenenzyklus	1	:	2,6	:	2,5

Während mehrere Autoren (22, 23, 24, 72, 110) für Östradiol, Östron und Östriol ein Verhältnis von 1 : 2 : 3 angeben, stimmen unsere Ergebnisse mehr mit BREUER u.a. (19), BROWN (25), PUZIK (107) und ZELLER (131) überein, die sämtliche nach der BROWN'schen Methode gearbeitet hatten und von einem Verhältnis von 1 : 2 : 2 berichten.

PERSSON (105), der als Einziger dieses Problem für Mädchen in der Pubertät untersuchte, gibt ein Verhältnis von 1 : 1,8 : 2,0 (nach obiger Reihenfolge) an.

Bei Betrachtung der Einzelbestimmungen der von BROWN veröffentlichten Arbeiten (21, 22, 25, 27) läßt sich eine Altersabhängigkeit im Verhältnis der Fraktionen zueinander feststellen. Für jugendliche Probandinnen ergibt sich ein ganz ähnliches Verhältnis wie wir es gefunden haben.

Die für den Zyklus eines regelmäßig menstruierenden (28/4) 24-jährigen Mädchens gefundenen Gesamtöstrogenmengen betrugen im Durchschnitt 23,4 γ und lagen damit an der unteren Grenze der von BROWN, J.B. (20, 22, 24, 26) angegebenen Normalwerte (23 - 35 γ). Das Verhältnis und die Höhe der einzelnen Fraktionen entsprechen normalen Befunden und sind aus obigen Tabellen zu ersehen.

Die Basaltemperaturkurven, die bei allen Mädchen aufgezeichnet wurden, zeigten erst im 4. Jahr nach der Menarche einen eindeutig biphasischen Verlauf. Andeutungsweise war dieser schon 18, 21 und 36 Monate nach der Menarche vorhanden.

Für die biphasischen Zyklen wurde jeweils das Verhältnis von Proliferations- zur Corpus-luteum-Phase berechnet. Dabei zeigte sich mit zunehmendem Abstand von der Menarche eine Verlängerung der Corpus-luteum-Phase. VOLLMANN, R.(123) fand bei der Untersuchung von 5575 Zyklen von 216 heranwachsenden Mädchen ebenfalls eine Verkürzung der Proliferationsphase und gleichzeitig eine relative Verlängerung der Corpus-luteum-Phase, so daß 12 Jahre nach der Menarche beide Zyklushälften etwa gleich lang waren. Dieses Ergebnis stimmt mit den Ausführungen in älterer Literatur überein (VOLLMANN, U.,

122, COOPERMAN, 36, und GRABER, 59).

In Tabelle XXV sind die Fälle mit biphasischen Zyklen aufgeführt:

Tab.XXV

Zeit nach der Menarche	Proliferationsphase (Tage)	Corpus-luteum-Phase (Tage)
21 Monate	26	10
3 Jahre	21	10
	14	10
4 Jahre	14	14
5 Jahre	8	14
6 Jahre	13	13
10 Jahre	13	16

Da eine Corpus-luteum-Phase von 14 Tagen die Voraussetzung für die Fruchtbarkeit eines Zyklus ist, besteht bei den überprüften Mädchen bis zum 4. Jahr nach der Menarche überwiegend Sterilität. DÖRING (43) konnte diese weitgehende Sterilität der Mädchen in den Jahren nach der Menarche durch eine große Zahl neuerer Untersuchungen dadurch erklären, daß der Anteil der vollwertigen biphasischen Zyklen erst jenseits des 20. Lebensjahrs zahlenmäßig überwog. Auf diese Möglichkeit hatten schon V. MIKULICZ und KAUSCH (30) und WENNER (125) hingewiesen.

Die Längen verschiedener Zyklen derselben Mädchen unterschieden sich bis zum 3. Jahr nach der Menarche um 1 bis 6 Wochen; ab dem 4. Jahr nur noch um 2 bis 7 Tage. Die absoluten Zykluslängen variierten von 2 bis 9 Wochen. Auch BREIPOHL (16) stellte in den ersten Jahren Zyklusdifferenzen von durchschnittlich 4 Wochen fest. Nach SPENCER (116) ist ein regelmäßiger Zyklus erst im 3. Jahr zu erwarten.

Die Periodenblutung dauerte zwischen 3 und 6 Tagen; der Mittelwert für alle Mädchen betrug 4,35 Tage (vgl. auch BESOLD, 12).

Eine Beziehung zwischen Harnvolumen, Menstruationszyklus und Ovulation, wie sie WAYNE (124) beschrieb, konnte in dieser Arbeit nicht festgestellt werden.

2. Sekundäre Amenorrhoe

Die 20 Frauen mit sekundärer Amenorrhoe lassen sich nach der Höhe ihrer Östrogenausscheidung pro 24 Stunden einteilen in:

1. 14 Frauen mit erniedrigter Östrogenausscheidung
(6 - 20 γ /24 Stunden; Mittelwert 13,9 γ)
2. 5 Frauen mit normaler Östrogenausscheidung
(24 - 33 γ /24 Stunden; Mittelwert 26,8 γ)
3. 1 Frau mit uteriner Amenorrhoe
(46 γ /24 Stunden).

Der Durchschnittswert für alle Frauen betrug 18,8 γ /24 Stunden. Davon entfielen auf die Östradiol-Fraktion 3,6 γ , auf die Östron-Fraktion 7,8 γ und auf die Östriol-Fraktion 7,6 γ . Somit ergibt sich für Östradiol, Östron und Östriol ein Verhältnis von 1 : 2 : 2 (wie auch BROWN, 28, angibt) und entspricht ungefähr derjenigen in der Pubertät.

Bei einem Fall handelte es sich um eine uterine Amenorrhoe nach vorangegangener Abrasio. Die Östrogenproduktion bleibt hier unbeeinflusst.

Zwei Drittel der amenorrhoeischen Frauen wiesen eine ernie-

drigte Östrogenproduktion auf. Dieselbe Relation fanden auch PEDERSEN-BJERGAARD und TÖNNESEN (104) und KULLANDER (75). Die von diesen Autoren mit biologischen Methoden gefundenen Östrogenmengen, ebenso wie die von BREITNER (10), BOMPIANI und SORA (13), JAYLE und CREPY (68), BRAUNSBURG (15) und BROWN (28) mit chemischen Verfahren bestimmten Östrogenausscheidungen liegen innerhalb des von uns angegebenen Bereichs.

Da die Mehrzahl der Amenorrhoeen mit einer mangelhaften Östrogenproduktion (durchschnittlich $13,9\text{ } \mu\text{g}/24$ Stunden) einhergeht, liegt ein Vergleich mit den hormonalen Verhältnissen, wie sie zur Zeit der Pubertät gegeben sind, nahe. Der mittlere Östrogenspiegel in den ersten 3 Jahren nach der Menarche liegt zwar mit $9,9\text{ } \mu\text{g}/24$ Stunden noch etwas tiefer als der mittlere Wert der sekundären Amenorrhoe. $10\text{ } \mu\text{g}/24$ -Stundenurin scheinen jedenfalls schon zur Auslösung der Menstruation zu genügen. Ebenso wie bei der Amenorrhoe besteht auch zu dieser Zeit der Pubertät eine Sterilität, die aber hier als physiologisch angesehen werden kann. Das mittlere Menarchealter der Mädchen zur Zeit der Pubertät lag mit 12,2 Jahren niedriger als bei den Frauen mit sekundärer Amenorrhoe mit 14,2 Jahren.

Tab.XXII: Östrogenbestimmungen bei Mädchen zur Zeit der Pubertät pro 24-Stundenurin

Fall	Alter	Menarche vor	Zahl d. Bestimmungen	Östradiol µg	Östron µg	Östriol µg	Gesamt- östrogene µg	Basal- tempe- ratur	Zyklus- abstände (Wochen)	Zyklus- dauer (Tage)
1	10	-	4	3	1,5	1,3	5,8	-	-	-
2	12	-	4	1,5	1	2	4,5	-	-	-
3	12	-	4	3,3	1	4	8,3	-	-	-
4	12	-	4	1,3	5	2,3	9,1	-	-	-
5	13	-	4	2,8	2,3	4	9,1	-	-	-
6	13	-	4	2,5	3,3	5	10,8	-	-	-
7	13	1 Mon.	4	2,5	4,5	3,3	10,3	mono.	-	49
8	12	4 Mon.	4	1,3	2	2,8	6	mono.	2-5	16-32
9	15	9 Mon.	4	2,3	3,3	3,5	9	mono.	3-9	63
10	13	11 Mon.	4	3	2,5	4	9,5	mono.	3-5	26
11	13 1/2	15 Mon.	5	1,8	6	5,4	13,2	mono.	4-5	26-32
12	14 1/2	18 Mon.	4	2,5	2,5	2,5	8,3	mono.	3-8	36-56
13	13 1/2	21 Mon.	4	1,8	3	5	9,8	mono.	3-6	37-29
14	14	23 Mon.	4	1,5	4	7	12,5	mono.	5-7	63
15	15 1/2	26 Mon.	4	2,5	3,6	4,1	10,2	mono.	4-6	39
16	14	3 J.	6	2,7	4,2	3,2	10,1	mono.	3-4	30-24
17	15	4 J.	4	5	8,8	7,5	21,3	bi.	4-5	27
18	16	5 J.	5	3,4	10,2	7	20,6	bi.	3-4	22-24
19	18	6 J.	4	4,8	6,5	9	20,3	bi.	3-4	24-26
20	24	10 J.	5	3,8	10	9,6	23,4	bi.	4	29-27



Abb.XXII: Darstellung der Durchschnittswerte von Gesamtöstrogenen aus dem 24-Stundenurin bei Mädchen zur Zeit der Pubertät.

E. Z U S A M M E N F A S S U N G

Im allgemeinen Teil dieser Arbeit wurden anhand der vorliegenden Literatur in Kürze chemische Struktur, Vorkommen, Wirkungen und Stoffwechsel der Östrogene dargestellt.

Anschließend erfolgte nach Erwähnung der bekanntesten biologischen und chemischen Bestimmungsmethoden eine zusammenfassende Beschreibung des angewandten Verfahrens nach BROWN zum Nachweis von 17- β -Östradiol, Östron und Östriol aus dem Harn.

Im speziellen Teil wurde über die von anderen Autoren bekanntgegebenen Ergebnisse der Östrogenausscheidung im 24-Stundenurin für die Zeit der Pubertät, den Erwachsenenzyklus und die sekundäre Amenorrhoe berichtet.

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen, die im Rahmen dieser Themastellung durchgeführt wurden, seien hier in Kürze wiedergegeben:

1. P u b e r t ä t

1. Die Östrogenausscheidung nahm bis zum 4. Jahr nach der Menarche nur langsam zu: bei 6 Mädchen, die noch nicht menstruierten, betrug die Gesamtöstrogenmenge im Durchschnitt 7,9 γ (Östradiol 2,4 γ ; Östron 2,4 γ ; Östriol 3,1 γ). 1 Jahr nach der Menarche betrug sie bei 4 Mädchen 8,7 γ (Östradiol 2,0 γ ; Östron 3,8 γ ; Östriol 3,4 γ) und 2 bis 4 Jahre nach der Menarche bei 6 Mädchen 10,7 γ (Östradiol 2,1 γ ;

Östron 3,6 γ ; Östriol 4,5 γ). Ein auffälliger Anstieg auf die etwa doppelte Höhe für alle drei Fraktionen zeigte sich bei 3 Mädchen 4 bis 6 Jahre nach der Menarche (Östradiol 4,4 γ ; Östron 8,5 γ ; Östriol 7,8 γ ; Gesamtöstrogene 20,7 γ). Diese Werte lagen damit nur wenig niedriger als die des 24-jährigen Mädchens - 10 Jahre nach der Menarche - (Östradiol 3,8 γ ; Östron 10,0 γ ; Östriol 9,6 γ ; Gesamtöstrogene 23,4 γ).

2. Für die einzelnen Fraktionen wurde für die Zeit der Pubertät ein Verhältnis von 1 : 1,6 : 1,7 für Östradiol, Östron und Östriol gefunden. - Im Erwachsenenzyklus ergab sich ein ähnliches Verhältnis von Östron zu Östriol, nur die Östradiolwerte lagen hier niedriger.

3. Eine Zyklusabhängigkeit der Östrogenausscheidung konnte 4 Jahre nach der Menarche festgestellt werden; bei 2 Mädchen (21 und 26 Monate nach der Menarche) war ein zyklischer Verlauf bereits angedeutet.

4. Die Basaltemperaturkurven zeigten ab dem 4. Jahr nach der Menarche eine eindeutig biphasische Verlaufsform; 18, 21 und 36 Monate nach der Menarche war diese schon andeutungsweise vorhanden.

5. Mit zunehmendem Abstand von der Menarche war eine Verkürzung der Proliferationsphase und eine relative Verlängerung der Corpus-luteum-Phase zu beobachten. Im 4. Jahr nach der Menarche erreichten beide Phasen die gleiche Länge von 14 Tagen.

6. In den ersten Monaten und Jahren nach der Menarche zeigten die Zykluslängen eine große Schwankungsbreite (1 bis 6 Wochen); erst ab dem 4. Jahr nach der Menarche menstruierten die Mädchen in regelmäßigen Abständen (2 bis 7 Tage).

2. Sekundäre Amenorrhoe

1. Die bei 20 Frauen mit einer Amenorrhoeedauer von 4 Monaten bis zu 7 Jahren vorgenommenen Östrogenbestimmungen ergaben für die Gesamtöstrogene einen Durchschnittswert von 18,8 γ (Östradiol 3,6 γ ; Östron 7,8 γ ; Östriol 7,6 γ).
- 14 Frauen zeigten eine erniedrigte Östrogenausscheidung mit einem Mittel der Gesamtöstrogenmengen von 13,9 γ (6-20 γ /24 Stunden); 5 Frauen hatten normale Östrogenausscheidung mit einem Mittel von 26,8 γ (24-33 γ /24 Stunden), den höchsten Wert wies eine Frau mit uteriner Amenorrhoe mit 46 γ /24 Stunden auf.
2. Das Verhältnis der einzelnen Östrogenfraktionen betrug 1 : 2 : 2 für Östradiol, Östron und Östriol.

F. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1 Allen, W.M.
Simple method for analyzing complicated absorption curves of use in colorimetric determination of urinary steroids.
Clin. Endocrin. 10, 71 (1950)
- 2 Allen, E. und E.A. Doisy
Ovarian hormone: Preliminary reports on its localization. Extraction and partial purification and action in test animals.
J. Amer. Med. Assoc. 81, 819 (1923)
- 3 Amour de, F.E.
Estrogens in human urinary.
J. clin. Endocrin. 3, 41 (1943)
- 4 Ascheim, S. und B. Zondek
Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarialhormon im Harn von Schwangeren.
Klin. Wschr. 22, 1332 (1927)
- 5 Bagget, B. and L.L. Engel
The conversion of testosterone-3-C₁₄ to C₁₄-estradiol-17- β by human ovarian tissue.
J. Biol. Chem. 221, 931 (1956)
- 6 Barth, L.
Die Östrogenausscheidung im Harn nach Injektion verschiedener Östradiolester.
Inaugural-Dissertation München (1961)
- 7 Bates, R.W. and H. Cohen
Simple quantitative colorimetric method for estrogenic steroids.
J. clin. Endocrin. 7, 701 (1949)
- 8 Bauld, W.S.
Separation of oestrogens in urinary extracts by partition chromatography.
Biochem. J. 59, 294 (1955)

- 9 Bauld, W.S.
 The method for the determination of oestriol,
 oestrone and oestradiol-17- β in human urine by
 partition chromatography.
 Biochem. J. 63, 488 (1956)
- 10 Bauld, W.S. and R.M. Greenway
 Chemical determination of oestrogens in human
 urine.
 In: Methods of Biochemical Analysis. D. Glick,
 Edit. Vol. V. p. 337. N.Y. interscience Publ.
 (1957)
- 11 Béclère, C.
 Diagnostic hormonal et traitements hormonaux
 en gynécologie.
 Paris: Masson (1949)
- 12 Besold
 Vom vollkommenen und unvollkommenen Genital-
 zyklus.
 Z. Geburtshilfe 39, 132 (1950)
- 13 Bompiani, R. et P. Sora
 Spettrofotometria nell'infrarosso degli estratti
 fenolsteroidi urinari.
 Ann. Obstet. 76, 939 (1954)
- 14 Braunsberg, H. and G.I.M. Swyer
 Mikromethod with chromatographic separation of
 oestrogens.
 J. Endocrin. 11, 189 (1954)
- 15 Braunsberg, H., I.M. Stern and G.I.M. Swyer
 Expierences with oestrogen determination by
 fluorimetry after separation by partition chro-
 matography.
 Mem. Soc. Endocrin. Cambridge Univ. Press. 3, 41
 (1955)
- 16 Breipohl
 Untersuchungen über den Menstruationszyklus in
 der Menarchezeit.
 Zbl. Gynäk. 61, (1937)

- 17 Breitner, J.
Quantitativ chemische Untersuchungen über die
Östrogenausscheidung bei der Frau und ihre Be-
deutung für die Physiologie und die Pathologie
der Schwangerschaft und des Cyclus.
Arch. Gynäk. 185, 258 (1954)
- 18 Breitner, J. und A. Eichstätter
Zur Methodik der quantitativ-chemischen Östro-
genbestimmung im Harn.
Ärzt. Forschung 8, 457 (1954)
- 19 Breuer, H., W. Nocke, G. Geissler und F.L. Mitchell
Über die Bestimmung der Östrogene im Urin.
Klin. Wschr. 35, 672 (1957)
- 20 Brown, J.B.
Chemical method for determination of oestriol,
oestron and oestradiol in human urine.
Biochemic. 60, 185 (1955)
- 21 Brown, J.B.
A new method for the determination of oestrogens
in urine and its application to a study of the
oestrogen excretion in the menstrual cycle.
Mem. Soc. Endocrin. Cambridge Univ. Press. 3, 1
(1955)
- 22 Brown, J.B.
Urinary excretion of oestrogens during menstrual
cycle.
Lancet 1, 320 (1955)
- 23 Brown, J.B., Bulbrook, R.D. and F.C. Greenwood
J. Endocrin. 16, 41 (1957)
Zit. n. Diczfalusy, E. und Ch. Lauritzen.
Springer Verlag, 236 (1961)
- 24 Brown, J.B.
The relationship between urinary oestrogens and
oestrogens produced in the body.
J. Endocrin. 16, 202 (1957)
- 25 Brown, J.B.
Estrogen excretion in normal and abnormal

menstrual cycles.

Recent progress in Endocrin. Reprod. Acad. Press Inc. N.Y. and London (1958)

- 26 Brown, J.B.
The urinary excretion of oestrogens, pregnandiol and gonadotropins during the menstrual cycle.
J. Endocrin. 17, 401 (1958)
- 27 Brown, J.B.
The metabolism of oestrogens and the measurement of the excretory products in the urine.
The J. of Obstetr. and Gynaec. of the Brit. Empire 66, 795 (1959)
- 28 Brown, J.B., R. Keller and G.D. Matthew
Preliminary observations on urinary oestrogen excretion in certain gynaecological disorders.
The J. of Obstetr. and Gynaec. of the Brit. Empire 66, 177 (1959)
- 29 Brown, J.B. and H.A.F. Blair
Eine Methode zur Bestimmung von kleinsten Mengen Östron im menschlichen Urin.
J. Endocrin. (London) 20, 331 (1960)
- 30 Bülbring, E. and I.H. Burn
The estimation of oestrin and of male hormone in oily isolation.
J. Physiol. (London) 85, 320 (1935)
- 31 Bulbrook, R.D., Greenwood, F.C. and P.C. Williams
Comparison of biological and chemical estimations of urinary oestrogens. I. Urine from normal men and women and an eunuch.
J. of Endocrin. 15, 206 (1957)
- 32 Butenandt, A.
Über die Reindarstellung des Follikelhormons aus Schwangerenurharn. (Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon)
Ztschr. f. physiol. Chemie 191, 127 (1930)
- 33 Butenandt, A. und F. Hildebrandt
Über ein 2. Hormonkristallinat aus Schwangeren-

harn und seine physiologischen und chemischen Beziehungen zum kristallisierten Follikelhormon.

Hoppe-Seylers Z. physiol. Chemie 199, 243 (1931)

- 34 Butenandt, A.
Chemical constitution of follicular and testicular hormones.
Natures (London) 130, 238 (1932)
- 35 Butenandt, A. und Georgens
Über α - und β -Östradiol.
Ztschr. f. physiol. Chemie 248, 29 (1937)
- 36 Coopermann, N.R.
The relationship of adolescent menstruation to body temperature and sterility.
Amer. J. Obstetr. Gynaec. 57, 701 (1949)
- 37 De Meio, R.H., A.E. Rakoff, A. Cantarow and K.E. Paschkis
Mechanism of inactivation of α -Oestradiol by rat liver (in vitro).
Endocrinology 43, 97 (1948)
- 38 Dingemanse, E., S.E. De Jongh, S. Kober und E. Laqueur
Über kristallinisches Menformon.
Dtsch. med. Wschr. 301 (1930)
- 39 Diczfalusy, E. and R. Luft
A quantitative study on the oestrogens excreted by male patient with an adrenal cortical tumor.
Acta endocrin. 9, 327 (1952)
- 40 Diczfalusy, E.
Characterization of the oestrogens in human semen by countercurrent distribution and fluorimetric analysis.
Mem. Soc. Endocrin. Cambridge Univ. Press. 56 (1955)
- 41 Diczfalusy, E.
Bull. Soc. Roy. belge Gynaec. Obstetr. 30 (1960)
Zit. n. Diczfalusy E. und Ch. Lauritzen.
Springer-Verlag 267 (1961)
- 42 Zit. n. Diczfalusy, E. und Ch. Lauritzen
Springer-Verlag S. 102 und 131. (1961)

VI

- 43 Döring, G.K.
Über die relative Sterilität in den Jahren
nach der Menarche.
Geburtsh. und Frauenheilk. 1, 30 (1963)
- 44 Doisy, E.A., C.D. Veler and S.A. Thayer
Isolation of Menformon in human urinary.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 27, 417 (1929)
- 45 Doisy, E.A., G.V. Smith, O.W. Smith, Huffmann
The isolation of principal estrogenic substance
of liquor folliculi.
J. Biol. Chem. (Am.) 115, 435 (1936)
- 46 Doisy, E.A., Huffmann und S.A. Thayer
Isolation of α -dihydrotheelin from human
pregnancy urine.
J. Biol. Chem. (Am.) 133, 567 (1940)
- 47 Dorfman, R.I., T.F. Gallagher and F.C. Koch
The nature of the oestrogenic substance in
human male urine and bull testis.
Endocrinology 19, 33 (1935)
- 48 Dorfman, R.I., W.W. Greulich and C.I. Solomon
The excretion of androgenic and oestrogenic
substances in the urine of children.
Endocrinology 21, 741 (1937)
- 49 Dorfman, R.I. and R. Ungar
Metabolism of steroid hormones.
Burgess Publishing Company, Minneapolis (1953)
- 50 Emmens, C.W.
Spec. Rep. Ser. Med. Res. Council (Lond.) 243
(1939), zit. n. Harlow P.M., M. Sandiford and
M.E. Wood.
Mem. Soc. Endocrin. Cambridge Univ. Press. 73
(1955)
- 51 Feldweg
Die Bedeutung der Menarche.
M.M.Wschr. 31 (1931)
- 52 Fishman, J., H.L. Bradlow and T.F. Gallagher
Oxydative metabolism of oestrogens.

J. Amer. Chem. Soc. 81, 2273 (1959)

- 53 Fluhman, C.F.
A test for the determination of estrin in the
blood of women.
Proc. exp. Biol. (N.Y.) 31, 54 (1938)
- 54 Frank, R.T.
zit. n. Tietze, K.: Seitz-Amreich, Biol. und
Path. des Weibes.
Urban und Schwarzenberg-Verlag 647 (1952)
- 55 Furuhjelm, M. and R. Waller
Estimation of oestrogenic substances in urine.
Acta endocrin. (Kbh.) 27, 482 (1958)
- 56 Gambarow
Über den sogenannten Follikelzyklus.
Ref. Ber. Gynäk. 14 (1935)
- 57 Geigy
Wissenschaftliche Tabellen. Basel (1955)
- 58 Goldzieher, I.W.
The measurement of estrogen mixtures by diffe-
rential fluometry.
Endocrinology 53, 527 (1953)
- 59 Graber, D.
Die reproduktionsphysiologische Entwicklung
einer adolescenten Frau im Bilde ihrer Basal-
temperaturkurve.
Inaugural-Dissertation, Zürich (1956)
- 60 Gustavson, R.G., L.W. Mason, E. Hays, Th.R. Wood and
F. d'Amour
Quantitative determination of estrogenic sub-
stances in normal female urine during menstrual
cycle.
Amer. J. Obstetr. 35, 115 (1938)
- 61 Harlow, P.M., M. Sandiford and M.E. Wood
The biological assay of oestrone, oestradiol
in urine.
Mem. Soc. Endocrin. Cambridge Univ. Press. 3,
73 (1955)

VIII

- 62 Heusghem, C.
Elimination of the fluorescence of oestrogens
in urinary extracts by hydrogen peroxide.
Nature (Paris) 173, 1043 (1954)
- 63 Heusghem, C. und W.V. Verly
In vivo metabolism of radioactive estrone.
Acta physiol. pharm. neerl. 4, 139 (1955)
- 64 Ittrich, G.
Eine neue Methode zur chemischen Bestimmung
der östrogenen Hormone im Harn.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 312, 1 (1958)
- 65 Ittrich, G.
Eine Methode für die klinische Routinebestimmung
der Harnöstrogene.
Zbl. Gynäk. 82, 429 (1960)
- 66 Jailer, I.W.
Fluorimetric method for determination of estrogens.
Endocrinology 41, 198 (1947)
- 67 Jayle, M.F.
Détermination des stéroïdes urinaires au cours
de la gestation.
Presse med. 60, 377 (1952)
- 68 Jayle, M.F. and O. Crépy
The excretion and measurement of urinary phenolsteroids.
Ciba found. Coll. on Endocrin. Churchill (Lond.)
2, 99 (1952)
- 69 Jayle, M.F.
Applications gynécologique du dosage des
phenolsteroids urinaires.
Ref. Gynäk. (Rio de Janeiro) 100, 323 (1957)
- 70 Jayle, M.F.
wörtl. zit. n. einer persönl. Mitteilung in
Diczfalusy, E. und Ch. Lauritzen
Springer-Verlag 285 (1961)

- 71 Kaiser, R. und A. Eichstätter
Das Ausscheidungsverhältnis Östriol : Pregnadiol
in Cyclus und Schwangerschaft.
Arch. Gynäk. 185, 726 (1955)
- 72 Kaiser, R.
Über die Östrogenausscheidung nach Injektion
von Östradiolestern.
8. Symposium d. dt. Gesellschaft f. Endocrin. in
München v.1.-3.3.61, 227 (1961)
- 73 Kaiser, R.
Die Östrogenausscheidung im Zyklus und nach
Injektion von Östradiolestern. Ein Beitrag zur
Therapie mit Depotöstrogenen.
Geburtsh. und Frauenheilk. 21, 868 (1961)
- 74 Kaiser, R.
Hormonale Behandlung von Zyklusstörungen.
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1962)
- 75 Kullander, S.
Acta Endocrin. 11, 181 (1952)
Zit. n. Diczfalusy, E. und Ch. Lauritzen
Springer-Verlag 252 (1961)
- 76 Keller, M.
Die Extraktion und Bestimmung von Phenolsteroiden
im Urin.
Gynaekologia 136, 358 (1953)
- 77 Kober, S.
Colorimetric estimation of oestrogenic hormones.
Biochemic J. 32, 357 (1938)
- 78 Koch, E.W.
Über das Wachstum der Leipziger Kinder in drei
Jahrzehnten.
Das dtsh. Gesundheitswesen, 630 (1950)
- 79 Kralj-Čerček, L.
The influence of food, body build, and social
virginon on the age at menarche.
Human. Biol. 28, 393 (1956)

Labhart, O.

Hormone des Ovars.

Klinik der Inneren Sekretion, Springer-Verlag
494 (1957)

- 81 Lauson, H.D., C.G. Heller, I.B. Golden and E.L. Sevringhaus
The immature rat uterus in the assay of estrogenic substances, and a comparison of estradiol, estron and ~~estriol~~ estriol.
Endocrinology 24, 35 (1939)
- 82 Leuthardt, F. und Th. Koller
Das quantitative Verhalten der östrogenen Stoffe bei intrauterinem Fruchttod.
Zbl. Gynäk. 65, 1972 (1941)
- 83 Litrell, J.L. and J.Y.S. Tom
Fluctuation in the estrogen level throughout the menstrual cycle of one woman.
Endocrinology 18, 425 (1958)
- 84 Lupulescu, A., P. Babaca und V. Săluanu
Neues auf dem Gebiet der Eierstockhormone.
Obstet. si Genec. 7. Nr. G., 481 (1960)
- 85 Maier, E. und E. Roedig
Studien zum Menarchealter. I. Mitteilung. Verzögerung der Menarche im Kriege 1939/45 und ihre Neigung zur Akzeleration seither.
Geburtsh. und Frauenheilk. 16, 129 (1956)
- 86 Markwardt, F. und K. Repke
Die Reduktion von Östron zu 17- β -Östradiol durch das Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasesystem.
Arch. exper. Path. und Pharm. 224, 341 (1955)
- 87 Marrian, G.F. and A.S. Parkes
The assay of oestrin.
J. Physiol. (Lond.) 67, 389 (1929)
- 88 Marrian, G.F.
Chemistry of oestrin; improved method of preparation and isolation of active crystalline material. Biochem. J. 24, 435 (1930)

- 89 Marrian, G.F.
Vortrag 4. Internat. Kongr. Biochemie, Wien
(1958). In: Biochemistry of Steroids. London:
Pergamon Press (1959)
Zit. n. Diczfalusy, E. und Ch. Lauritzen
Springer-Verlag 99 (1961)
- 90 Martin, L. and P.Y. Claringbald
A highly sensitive assay for oestrogens.
Nature, London, 181, 620 (1958)
- 91 Martin, L.
Zit. n. Breitner: Quantitative chemische Unter-
suchungen über die Östrogenausscheidung bei der
Frau und ihre Bedeutung für die Physiologie und
Pathologie der Schwangerschaft und des Cyclus.
Arch. Gynäk. 185, 258 (1954)
- 92 Mayer, A.
Normale Entwicklung und Phasen der geschlecht-
lichen Entwicklung der Frau.
Biologie und Pathologie des Weibes, 883 (1953)
- 93 Mayer, C.
Le dosage de l'oestrone urinaire par voie colo-
rimetrique.
Cr. Soc. Biol. (Paris) 140, 673 (1946)
- 94 Mayer, Ch.
Zit. n. Breitner, J.
Arch. Gynäk. 185, 258 (1954)
- 95 Mikulicz-Radecki, F. von, und Kausch, E.
Über die Beziehungen zwischen Kohabitation und
Gravidität im Jugendalter und der daraus er-
kannte Follikelzyklus beim Mädchen.
Zbl. Gynäk. 2290 (1935)
- 96 Mitchell, F.
The estimation, recovery and normal levels of
oestriol, oestrone and oestradiol in human full-
term placentae.
Mem. Soc. Endocrin. Cambridge Univ. Press. 3,
70 (1955)

- 97 Nathanson, I.T., L.E. Towne and J.C. Aub
Normal excretion of sex hormones in childhood.
Endocrinology 28, 851 (1941)
- 98 Nevinning-Stickel
Die Menstruation, ihre Störungen e.t.c.
Marhold, Halle (1951)
- 99 Ober, K.G.
Die Behandlung der unzugänglichen Keimdrüsen-
funktion.
Seitz-Amreich. Biolog. und Path. d. Weibes.
Urban und Schwarzenberg, 791 (1952)
- 100 Oesting, R.B. and B. Webster
The sex hormone excretion of children.
Endocrinology, 22, 307 (1938)
- 101 Pearlman, W.H.
Chemistry and metabolism of estrogens, in:
Pincus Thimani: The Hormone, New York (1949)
- 102 Pedersen-Bjergaard, K.
Comperative studies concerning the strength
of estrogenic substances.
Oxford Univ. Press. (1939)
- 103 Pedersen-Bjergaard, K. and M. Tönnesen
Sex hormone analyses. I. Oestrogenic, andro-
genic and gonadotropic substances in the urine
of normal women.
Acta endocrin. (Kbh.) 1, 38 (1948 a)
- 104 Pedersen-Bjergaard, K. and M. Tönnesen
Oestrogenic and gonadotropic substances in
the urine of women with different menstrual
disorders.
Acta endocrin. (Kbh.) 7, 270 (1951)
- 105 Persson, B.H.
In: Diczfalusy, E. und Ch. Lauritzen,
Springer-Verlag, 285 (1961)
- 106 Puck, A. und K.A. Hübner
Die Wirkungen des Östriols auf Uterus und
Vagina des Kaninchens und des Meerschwein-

chens und auf die Symphyse des Meerschweinchens.
Acta endocrin. (Kbh.) 22, 191 (1956)

- 107 Puzik, E.
Die Ausscheidung von Östradiol, Östron und
Östriol im Zyklus und in der Schwangerschaft.
Inaugural-Dissertation, München (1959)
- 108 Roth, O.
Pubertät und Klimakterium im Schrifttum der
letzten zwanzig Jahre.
Inaugural-Dissertation, Tübingen (1947)
- 109 Ryan, K.J. and Engel
The interconversion of estrone and estradiol by
human tissue slices.
Endocrinology 52, 287 (1953)
- 110 Sarchenko, O.N. and G.S. Stepanov
Fraktionierte Bestimmung der Östrogene im Urin
nicht schwangerer Frauen.
Probl. Endocrin. Gormonoter 7 N. 3, 42 (1961)
- 111 Schwenk, E. und F. Hildebrandt
Farbreaktionen der Follikelhormone.
Biochem. Ztschr. 259, 240 (1933)
- 112 Slaunwhite, W.R., L.L. Engel, J.F. Scott and C.L. Jlaun
Fluoreszenz und Absorptions-Spektrum von Östro-
genen erhitzt in Schwefelsäure.
J. Biol. Chem. 201, 615 (1953)
- 113 Smith, O.Q., G.V. Smith and G. Pincus
Total urinary estrogen, estrone and estriol
during menstrual cycle and pregnancy.
Amer. J. Physiol. 121, 98 (1937)
- 114 Soenderop, E., K. Winter und U. Nelson
Über den Zeitpunkt der Menarche.
Dtsch. Gesundh.-Wes. 16, 1485 (1961)
- 115 Spencer, M.J.
Menophania and regularity of menstruation.
Med. J. Aust. 46, II, 602 (1959)

- 116 Stockard, C.R. and G.N. Papanicolou
The existance of a typical oestrus cycle in
the guinea pig with a study of its histologi-
cal and physiological changes.
Amer. J. Anat. 22, 225 (1917)
- 117 Stöa, K.F.
Östrogenmetabolismus bei normaler und patho-
logischer Leberfunktion.
Acta endocrin. (Kbh.) 8, 357 (1958)
- 118 Straub, F.B.
Keimdrüsenhormone.
Biochemie 2. Aufl. Akad. Verlagsges. "Geest
und Portig", Leipzig (1963)
- 119 Thayer, S.A., L. Levin and E.A. Doisy
Bioassay of theelol.
J. Biol. Chem. 91, 655 (1931)
- 120 Tietze, K.
Der weibliche Zyklus und seine Störungen.
Seitz-Amreich. Biol. und Path. des Weibes.
Urban und Schwarzenberg, 647 (1952)
- 121 Tompsett, S.L.
Chemical determination of estrogens in human
urine.
Glasgow M.J. 31, 139 (1949)
- 122 Vollmann, U.
Untersuchungen über die Körpertemperatur der
Frau in Korrelation zu den Phasen ihres Geni-
talzyklus.
Mschr. Geburtsh. Gynäk. 111, 121 (1940)
- 123 Vollmann, R.
Patterns of menstrual performance in adoles-
cent girls.
Proc. II. Wld. Congr. Fertil and Steril 2, 27
(1958)
- 124 Wayne, L.R., R.J. Luby and M.J. Haller
Beziehungen zwischen Harnvolumen, Menstrua-
tionszyklus und Ovulation.
Fertil and Steril 12, 589 (1961)

- 125 Wenner, E.
Hormontherapie in der Gynäkologie.
Schweizer Med. Wschr. 1075 (1947)
- 126 Werbin, H., J. Plotz, G.V. le Roy and E.M. Davis
Cholesterol - a precursor of estrone in vivo.
J. Amer. Chem. Soc. 79, 1012 (1957)
- 127 Werthessen, N.T., E. Schwenk and C. Baker
Biosynthesis of estrone and β -estradiol in
the perfused ovary.
Science 117, 380 (1953)
- 128 Westman, A. and D. Jacobson
Über die Östrinwirkung auf die Corpus-luteum-
Funktion.
Acta obstetr. et gynaec. scand. 17, 1 (1937)
- 129 Wintersteiner und Hirschmann
Isolation of estrogenic diols from urine of
pregnant mares.
J. biol. Chem. (Am.) 122, 303 (1937)
- 130 Zander, J.E., A.M. Brentle, von Münstermann, E.
Diczfalusy, B. Martinsen and K.G. Tillinger
Identification and estimation of oestradiol-
17- β and estrone in human ovaries.
Acta obstetr. et gynaec. scand. 38, 724 (1959)
- 131 Zeller, S.
Das Verhalten der Östrogenfraktionen im Harn
während der Proliferations- und Sekretions-
phase des Zyklus.
Inaugural-Dissertation, München (1961)
- 132 Zondek, B. and H. von Euler
Follikulinausscheidung im Harn des Kindes,
der Frau und des Mannes.
Skand. Arch. Physiol. 67, 259 (1934)

Herrn Professor Dr. W. Bickenbach möchte ich an dieser Stelle danken, daß ich die Arbeit an seiner Klinik durchführen durfte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. R.Kaiser für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Den Schwestern der Kinderabteilung der Orthopädischen Klinik in Harlaching danke ich für ihre stete Hilfsbereitschaft.

LEBENS LAUF

Am 29. 9. 1938 wurde ich in Karlsruhe als dritte Tochter des Direktors des Reichsinstituts für Lebensmittelfrischhaltung, Prof. Dr. Ing. habil. Rudolf Heiss und seiner Ehefrau Margarete, geb. Dirks, geboren.

Im Juni 1965 heiratete ich zu Rosenheim den Medizinalassistenten Dr. med. Walter Geiger.

Von 1945 bis 1949 besuchte ich die Volksschule in Aufkirchen am Starnberger See, von 1949 bis 1953 die Oberrealschule in Starnberg und von 1953 bis zur Reifeprüfung im Juni 1958 das Realgymnasium der Englischen Fräulein zu München-Nymphenburg.

Nach einem einjährigen Frankreichaufenthalt begann ich im November 1959 mit dem Medizinstudium an der Universität München. Im Oktober 1960 bestand ich das Vorphysikum, im Juli 1962 das Physikum und am 20. Dezember 1965 das medizinische Staatsexamen.

